FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N° 663

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

AUROUSSEAU Jean

né le 16 février 1936 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

MOUVEMENTS DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE.

Président : M. J. TURIAF, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

AUROUSSEAU Jean

né le 16 février 1936 à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

MOUVEMENTS DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE.

Président : M. J. TURIAF, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER
2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Cochin	ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIONI Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père, à ma Mère,

en faible témoignage de ma gratitude et de mon affection,

A ma Soeur, à mon Frère,

A mes Grands-Parents,

A ma Femme,

A mes Beaux-Parents,

pour l'affection qu'ils veulent bien me porter,

A mon Beau-Frère,

A tous les miens,

A tous mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0003

A Monsieur le Professeur TURIAF,

pour son enseignement, son exemple, sa sollicitude à notre égard ;

pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse ;

A Monsieur le Docteur ALBEAUX - FERNET,

Professeur au Collège de Médecine,

pour l'aide qu'il a bien voulu nous apporter en nous inspirant le sujet de cette thèse et en nous permettant de la réaliser dans son service.

A Monsieur le Docteur ROMANI,

pour son aide amicale et ses précieux conseils;

A Monsieur le Docteur CHABOT ;

A Monsieur le Docteur MAZALTON ;

A Monsieur le Docteur GELINET ;

A Monsieur le Docteur DERIBREUX ;

qui ont bien voulu nous confier certains de leurs malades.

A mes Maîtres,

Monsieur le Professeur DEBRAY ;

Monsieur le Professeur MAHOUDEAU ;

Monsieur le Professeur MUSSET ;

Monsieur le Professeur ROSSIER ;

Monsieur le Docteur CHICHE ;

Monsieur le Docteur LAFITTE ;

Monsieur le Docteur VILAIN ;

Au souvenir de Monsieur le Docteur GUEULLETTE.

A Mesdemoiselles BESSARD ,

CLERC ,

DEVEZE ,

TROLY,

laborantines du Service de Monsieur le Docteur ALBEAUX - FERNET.

MOUVEMENTS DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES

DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE

INTRODUCTION

Les mouvements des électrolytes dans l'insuffisance surrénale ont été soupçonnés peu de temps après la description même de la maladie d'Addison.

Les mouvements de l'eau n'ont été étudiés que beaucoup plus tard.

C'est en 1855 que Addison publie son mémorable travail "On the Constitutional and Local Effects of the Suprarenal Capsules".

Treize ans plus tard, il rapporte l'observation d'un malade, chez qui l'ingestion d'aliments conservés à l'aide de sels de nitrite (nitrate de potassium) entraine une nette aggravation de son état. Cette intoxication par le potassium n'est qu'un des aspects des mouvements des électrolytes dans l'insuffisance surrénale.

Les travaux d'Addison furent confirmés peu de temps après par des expériences de Brown-Sequard chez l'animal.

De 1930 à 1940 des travaux très nombreux furent consacrés aux mouvements des électrolytes dans l'insuffisance surrénale.

Loeb et Harrop, en particulier, apportaient en 1933 bien des lumières sur ce sujet, en montrant que la surrénalectomie totale entraine rapidement une fuite notable de sodium urinaire, une diminution du taux du sodium et une augmentation du taux du potassium dans le plasma.

La première mesure thérapeutique appliquant les constatations expérimentales fut l'administration de sel aux sujets atteints de maladie d'Addison.

La découverte de la DESOXYCORTICOSTERONE (DOC) en 1937, après les travaux de Steiger et de Reichstein d'une part, et les travaux de Kendall d'autre part, va améliorer considérablement le sort des Addisonniens.

De 1937 à 1948, date de la synthèse et de l'utilisation de la cortisone (découverte en 1935 par Kendall), la désoxycorticostérone seule maintient en survie bon nombre d'Addisonniens.

La découverte de l'aldostérone, hormone au pouvoir minéralotrope 5 fois plus élevé que celui de la Désoxycorticostérone, étudiée dès 1952 par Tait, Simpson et leurs collaborateurs, synthétisée par Schmidlin en 1955, ne va pas modifier considérablement la thérapeutique de l'insuffisance surrénale.

Une perturbation signalée pour la première fois en 1925 par Rosenow, demande, surtout au cours des poussées d'insuffisance surrénale, une correction beaucoup plus absolue que la perturbation du métabolisme des électrolytes, c'est la perte de la possibilité d'éliminer en un temps normal une charge en eau.

Cette perturbation du métabolisme de l'eau a pour conséquence une rétention d'eau dans l'organisme, une "intoxication par l'eau".

Nous verrons dans notre étude que le trouble du métabolisme de l'eau est primordial, qu'il conditionne en partie le trouble du métabolisme des électrolytes et qu'il est sous la dépendance des glucocorticoïdes.

Nous verrons l'intérêt diagnostique de cette perturbation. Elle est à la base du test de surcharge en eau décrit par Robinson, Power et Kepler en 1941, test simplifié par Soffer et Gabrilove.

Et plus précisément encore c'est la mesure de l'élimination de l'eau libre, c'est-à-dire de l'eau non liée aux substances dissoutes, qui prend la valeur la plus absolue comme test diagnostique dans l'insuffisance surrénale.

Dans notre travail nous avons étudié la mesure de l'eau libre au cours du test de Soffer.

L'opsiurie mesurée par le test de Soffer peut en effet ne pas être concluante chez des malades ayant une diurèse sodique très élevée. Tandis que la clearance de l'eau libre est toujours négative dans l'insuffisance surrénale non traitée. Nous avons vérifié ces faits dans nos cas personnels et nous montrons que la clearance de l'eau libre devient positive sous traitement correct.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le rôle des hormones cortico-surrénales sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes est primordial. Il se fait avant tout au niveau du tubule rénal, mais il intervient aussi dans les échanges intra et extra cellulaires, dans la régulation des volumes intravasculaires et extravasculaires.

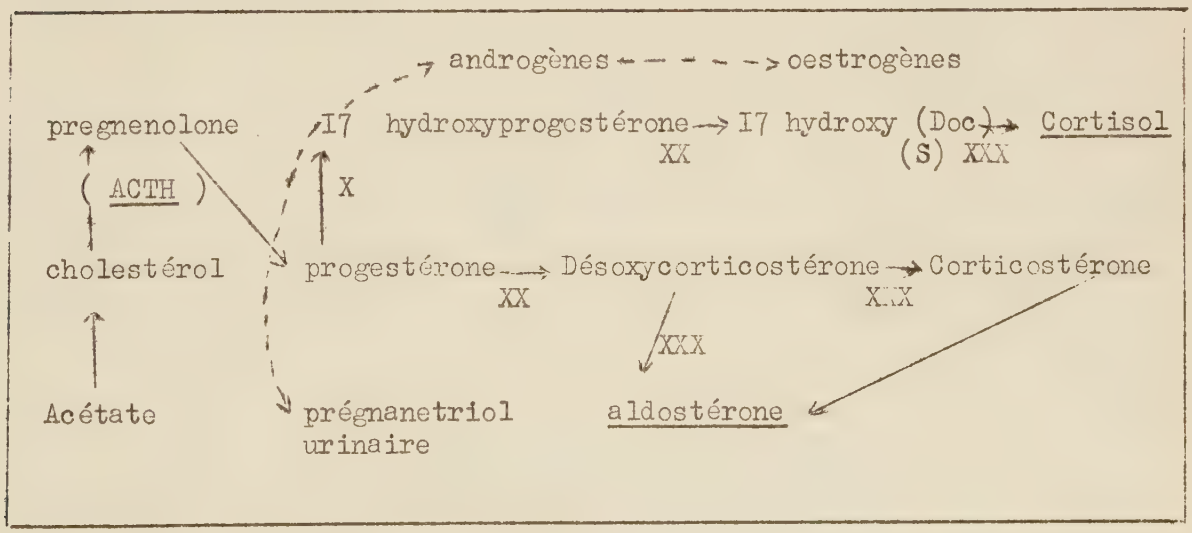
Trois catégories d'hormones cortico-surrénales sont à considérer :

I°) - Les hormones dites glucocorticoïdes, secrétées au niveau de la zone fasciculée :
Ce sont :
- le cortisol ou Hydrocortisone (composé F)
- la cortisone (composé E)
- la corticostérone (composé B)

2°) - Les hormones dites minéralocorticoïdes secrétées au niveau de la zone glomérulée :
Ce sont :
- l'aldostérone (Electrocortin)
- la désoxycorticostérone (DOC)

3°) - Enfin les androgènes (C I9 stéroïdes), secrétés au niveau de la zone réticulée.

Ces hormones ont une filiation entre elles comme le montre le schéma suivant :



X	I7 Hydroxylase
XX	2I Hydroxylase
XXX	II Hydroxylase

Les 2 hormones primordiales, sur le plan du métabolisme de l'eau et des électrolytes, sont le Cortisol et l'Aldostérone.

LE CORTISOL

Est le glucocorticoïde majeur.

Sa sécrétion atteint en moyenne 25 mg par jour.

Sous stimulation maxima par l'ACTH il peut être sécrété à raison de IO mg par heure. Il apparait alors des quantités appréciables de corticostérone. - Le rapport cortisol / corticostérone, égal à IO / I normalement, décroit sous stimulation par l'ACTH, mais il n'en reste pas moins que la corticostérone est seulement un intermédiaire métabolite important.

La sécrétion de cortisol est réglée par un mécanisme "feed back". La diminution de son taux dans le plasma entraine une sécrétion d'ACTH et son élévation entraine en retour une diminution de sécrétion d'ACTH.

Il apparait clairement que l'insuffisance surrénale primitive entraine une absence ou une forte baisse de la sécrétion de cortisol et que l'insuffisance antehypophysaire, par baisse de la sécrétion d'ACTH, entraine les mêmes effets par insuffisance surrénale secondaire. Dans ce cas la stimulation répétée par l'ACTH entraine une augmentation par paliers de l'excrétion des I7 cetos et des I7 OH.

L'ALDOSTERONE

Est le minéralocorticoïde naturel.

Les études des balances du sodium et du potassium ont établi sa sécrétion à environ 200 µg par jour.

Les dosages urinaires ne donnent qu'un faible reflet de l'aldostérone sécrétée dans le plasma puisqu'on en retrouve seulement IO µg par jour. Sa demi-vie est 3 à 5 fois plus brève que celle du Cortisol.

Les actions sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes de ces 2 hormones sont difficiles à étudier car de multiples facteurs interviennent dans les expériences.

Les quantités sécrétées en fonctionnement physiologique sont mal connues.

Le métabolisme de ces hormones est aussi mal connu.

Que dire des variations de l'aldostéronurie dans les cas pathologiques quand on sait que, normalement, on retrouve seulement IO µg par jour d'aldostérone dans les urines sur une sécrétion totale de 200µg par jour.

Les expérimentations animales sont souvent faites avec des doses non physiologiques d'hormones et l'on sait qu'à doses fortes l'aldostérone a un pouvoir glucocorticoïde non négligeable et qu'à doses fortes le cortisol a un pouvoir rétenteur de sodium équivalant à une hormone minéralocorticoïde.

Ces actions se font probablement par l'intermédiaire du pouvoir gluco ou minéralocorticoïde propre à chacune de ces hormones, mais elles n'en sont pas moins appréciables dans ces cas.

Enfin les expérimentations sont tout à fait différentes selon que les glandes surrénales sont présentes ou non.

Quand elles sont présentes les hormones au pouvoir différent sont présentes et on aborde là le problème considérable de la synergie ou de l'antagonisme des différents stéroïdes.

Les androgènes n'ont pas d'effet certain sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance surrénale chez l'homme.

GAUNT et BIRNIE, puis MACH, THORN et ENGEL ont étudié l'action de ces stéroïdes chez l'animal normal. Ils montrèrent que leur administration entrainait une diminution de la diurèse. Leurs travaux furent confirmés par KENYON et Mac CULLAGH.

MARANON montra en 1938 que dans la maladie d'Addison les androgènes entrainent une rétention de sodium, de chlore et de potassium.

GAUNT, récemment, est revenu sur ses premiers travaux et ne trouve aucun effet chez le chien surrénalectomisé.

Si aucun effet certain sur les mouvements de l'eau et des électrolytes ne peut être affirmé, un effet trophique sur la surrénale peut être suspecté.

Cliniquement bon nombre d'Addisonniens sont améliorés sur le plan général et aussi sur le plan génital (pilosité, libido), quand existe une composante génitale dans leur tableau clinique, quand on adjoint des androgènes à leur thérapeutique hormonale. Ceci confirme les travaux de J. TURIAF, en France, qui conseille ce traitement androgénique dans l'insuffisance surrénale. Quelques uns de nos malades ont confirmé ses vues.

Notre étude portant sur les mouvements de l'eau et des électrolytes, seules les hormones gluco et minéralocorticoïdes, Hydrocortisone, DOC et Aldostérone seront étudiées.

L'étude des mouvements de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance surrénale implique obligatoirement la connaissance des mouvements de l'eau et des électrolytes dans le NEPHRON, dans la part qui dépend des hormones cortico-surrénales, mais aussi dans la part, considérable, qui est indépendante de ces hormones.

Ceci amène à rappeler le fonctionnement du néphron.

Le néphron comprend 5 parties essentielles :

I°) - Le glomérule

2°) - Le tube contourné proximal

3°) - L'anse de HENLE

4°) - Le tube contourné distal

5°) - Le tube collecteur.

Dans le glomérule a lieu la filtration de l'eau, du glucose, de l'urée et de la majeure partie des électrolytes.

Dans le tube contourné proximal a lieu la réabsorption obligatoire de la majeure partie du filtrat.

Dans l'anse de Henlé et dans le tube contourné distal a lieu une réabsorption complexe d'eau et d'électrolytes, sur laquelle nous allons revenir, dont l'aboutissant final est de donner une urine dont la composition est variable et indépendante de la composition du plasma.

Les connaissances sur le fonctionnement du néphron ont progressé considérablement ces dernières années à la suite des travaux de GOTTSCHALK et de WIRZ.

Des expériences de cryoscopie ont montré les faits essentiels suivants :

La concentration osmotique de la zone corticale du rein est voisine de celle du sang, c'est-à-dire environ 300 mosm.

La concentration osmotique de la partie médullaire du rein atteint environ I.200 mosm.

L'augmentation de la concentration osmotique du cortex vers la médullaire se faisant selon un gradient comme le montre le schéma d'un néphron.

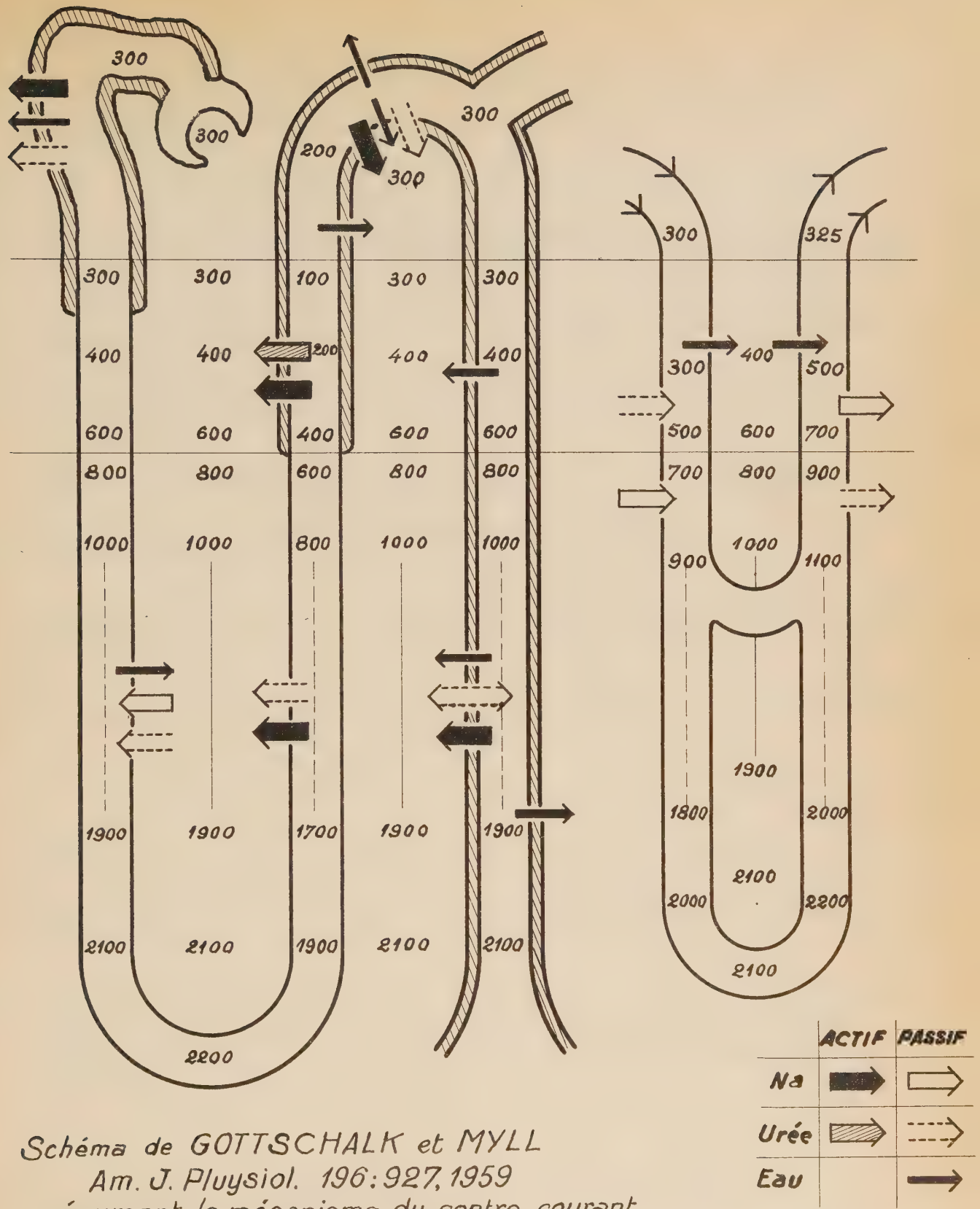


Schéma de GOTTSCHALK et MYLL
Am. J. Pluysiol. 196: 927, 1959
résumant le mécanisme du contre-courant.
Les chiffres d'osmolarité sont purement hypothétiques et n'ont aucune valeur absolue pour expliquer les mouvements de l'eau et des électrolytes. Seuls les mouvements nets sont indiqués.
(d'après GOTTSCHALK)

Des expériences de microponctions ont montré une osmolarité des liquides dans la partie proximale du tube aux environs de 300 mOsm/l .

A la partie basse de l'anse de Henlé elle est environ de I.200 mOsm/l.

A la partie distale du tube elle est de I50 mOsm/l environ.

On sait en effet que le système vasculaire décrit des boucles qui vont de la corticale à la médullaire du rein, comparables à l'anse de Henlé, et qu'elles sont exposées aussi au gradient osmotique 300 - I.200 mOsm.

I20 ml de plasma sont filtrés par minute en moyenne au niveau du système glomérulaire.

Pour la commodité des explications ultérieures admettons le chiffre de I00 ml par minute.

80 à 85 % de l'ultrafiltrat glomérulaire sont réabsorbés au niveau du tube contourné proximal.

Cette réabsorption est obligatoire et indépendante des hormones cortico-surrénales.

L'eau est réabsorbée proportionnellement aux substances dissoutes. Le sodium et les ions qui l'accompagnent représentent 90 % des substances réabsorbées à ce niveau.

Dans ces conditions il arrive à l'entrée de la branche descendante de Henlé I5 ml de liquide isoosmotique.

Dans l'anse de Henlé :

le liquide à l'entrée de la branche descendante est isotonique.

Au bas de l'anse le liquide est très hypertonique, que le néphron soit en état de diurèse maxima ou qu'il soit en état d'antidiurèse.

Le liquide qui monte dans la branche ascendante de l'anse de Henlé et qui entre dans le tube contourné distal est très nettement hypotonique, aussi bien en antidiurèse qu'en diurèse maxima.

On voit immédiatement qu'un fonctionnement isoosmotique est impossible, il intervient autre chose qu'une réabsorption de l'eau proportionnelle à la réabsorption active des substances dissoutes, surtout du sodium. Ceci amène à penser que la partie ascendante de l'anse de Henlé est relativement imperméable à l'eau.

En fait 2 mécanismes sont théoriquement possibles :

I°) - <u>une réabsorption de l'eau sans les substances dissoutes</u>

à partir de I5 ml de liquide isoosmotique on admet une réabsorption de I0 à I2 ml d'eau dans la partie descendante de l'anse de Henlé.

Cette eau diffuse dans le milieu intersticiel, selon le gradient d'hypertonicité.

Il existe presque certainement en fait une diffusion de l'eau dans la partie descendante, proportionnelle à l'hypertonicité du milieu interstitiel médullaire.

2°) - L'addition de sodium dans la partie descendante

par diffusion passive du sodium à partir du milieu intersticiel hypertonique.

Ce sodium vient du sodium réabsorbé activement au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé.

Ces phénomènes rendent évidents 2 faits et définissent le mécanisme du " contre-courant " invoqué par Wirz pour expliquer ces faits.

I°) l'imperméabilité à l'eau de la partie ascendante de l'anse de Henlé, qui jointe à la réabsorption active du sodium donne un liquide franchement hypotonique à l'entrée du tube contourné distal.

2°) la création et le maintien d'un milieu intersticiel médullaire hypertonique, majeure fonction finalement de l'anse de Henlé, et phénomène essentiel du mécanisme du contre-courant.

Ce milieu médullaire franchement hypertonique est essentiel pour la production d'une urine hypertonique.

Le transport du sodium dans l'anse vasculaire est probablement analogue et ce n'est que dans la partie distale de sa branche ascendante que le sodium doit quitter l'anse vasculaire. L'osmolarité de la partie distale de l'anse capillaire dépasse légèrement celle du milieu intersticiel tandis que celle de la partie distale de l'anse de Henlé est franchement hypotonique au milieu cortical.

Le rôle de l'anse vasculaire apparait essentiel dans le fonctionnement du mécanisme du contre-courant.

Dans le tube contourné distal

Remarquons que jusqu'ici les mouvements de l'eau et des électrolytes ont eu lieu sans l'action d'aucune hormone.

Le contraste entre l'hypotonie des liquides à l'entrée du tube distal et la variation considérable de l'osmolarité de l'urine à la fin du tube collecteur (de 30 à I.400 mo^{S}m/I) amène à considérer une variation du tout au tout de la perméabilité à l'eau de la partie restante du néphron.

Ceci amène à envisager le rôle de l'hormone antidiurétique.

- en antidiurèse, sous activité maxima de l'A.D.H., le liquide tubulaire est moins hypotonique à la partie moyenne du tube contourné distal qu'à sa partie initiale. A la fin du tube contourné distal il est isotonique au plasma, c'est-à-dire égal à 300 moSm/l environ.

- en diurèse maxima, l'A.D.H. étant absente, le liquide tubulaire à la partie moyenne du tube contourné distal est plus hypotonique qu'à la partie initiale.

A la fin du tube contourné distal il est plus dilué qu'à la partie initiale.

Ceci s'explique du fait de la réabsorption active des substances dissoutes.

Les plus basses osmolarités urinaires, de l'ordre de I5 à 30 moSm/I s'observent, sous diurèse en eau (donc en l'absence d'A.D.H.), comme dans le diabète insipide.

En fait, en l'absence d'A.D.H., l'imperméabilité du tube distal à l'eau n'est que relative et il diffuse un peu d'eau liée à la réabsorption active des substances dissoutes.

Il faut apporter une précision sur le fonctionnement en antidiurèse.

Quand l'A.D.H. est en action maxima, la réabsorption active des solutés établit un gradient auquel obéit la réabsorption de l'eau et un liquide tubulaire isoosmotique est produit égal à environ 300 moSm/l.

Quand l'A.D.H. est en quantité moindre la perméabilité à l'eau est proportionnellement décroissante et une quantité relativement plus basse (par rapport aux substances dissoutes réabsorbées) d'eau est réabsorbée. Le liquide tubulaire distal n'est pas vraiment isotonique alors, mais hypotonique, aux environs de I50 moSm/l.

Finalement l'hormone antidiurétique ne joue qu'un rôle facilitateur sur la réabsorption de l'eau. Cette réabsorption suit un gradient de concentration établi par la réabsorption des substancesdissoutes.

Il est évident aussi qu'en activité maxima de l'A.D.H., il existe une réduction de la réabsorption des substances dissoutes, surtout en cas de diurèse osmotique, ceci amenant à une augmentation du volume du liquide tubulaire avant son entrée dans le tube collecteur, tout en le maintenant en isotonicité.

Au niveau du tube collecteur

En antidiurèse, l'A.D.H. étant présente, il apparait une réabsorption de l'eau proportionnelle au gradient osmotique cortex-médullaire, c'est-à-dire 300 à I.200 moSm, tout au long du tube collecteur.

L'urine finale est alors extrèmement concentrée.

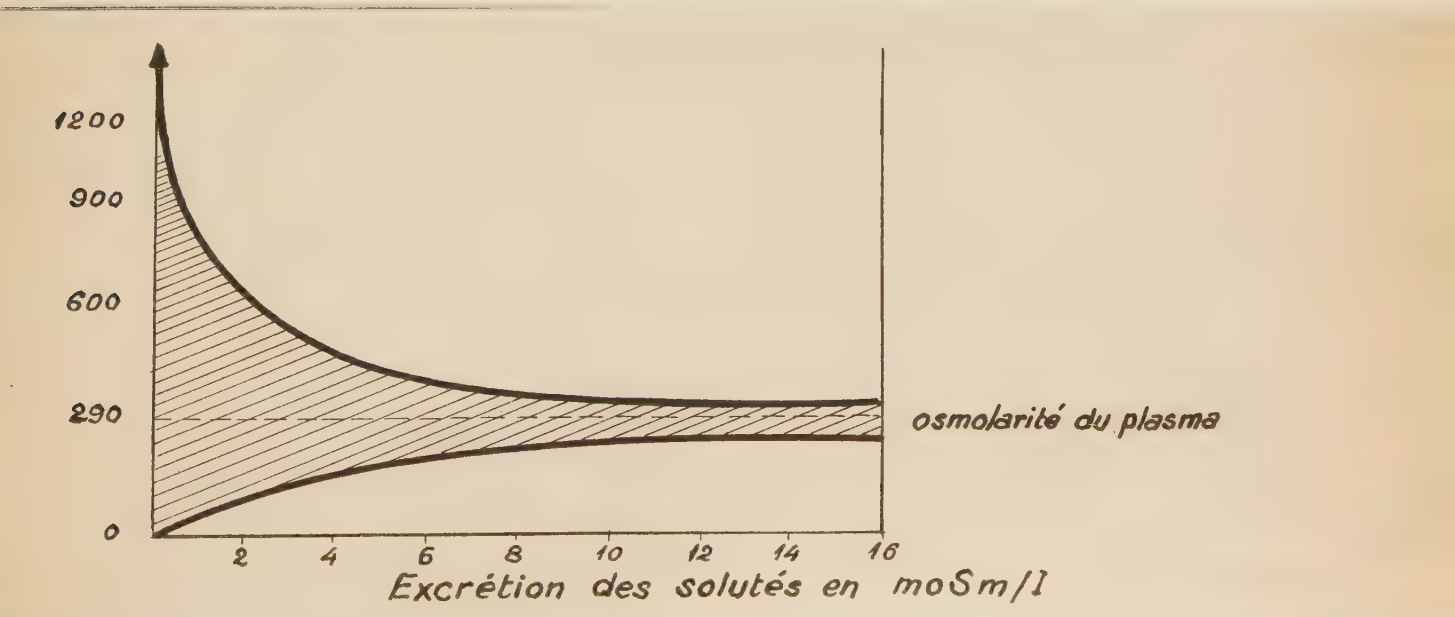
En diurèse maxima, l'A.D.H. étant absente, l'osmolarité de l'urine finale est égale ou même inférieure à l'osmolarité du liquide tubulaire distal ; elle peut en effet être inférieure, une réabsorption active des substances dissoutes pouvant avoir lieu dans le tube collecteur.

Notons que chez l'homme privé d'eau, on observe habituellement une concentration maxima des urines qui ne dépasse pas I.000 à I.I00 moSm/l.

However a cependant trouvé après une privation d'eau de 72 heures une osmolarité urinaire de I.300 à I.400 moSm/l.

Dans les conditions habituelles l'osmolarité urinaire ne peut dépasser un certain chiffre car il intervient une notion de volume de liquide. Le volume d'eau réabsorbé ordinairement dépasse considérablement le volume délivré dans le tube collecteur ; ceci amène à supposer une libération d'eau libre dans le tube contourné distal. En effet si on considère la diurèse au cours de la phase de diurèse maxima (en l'absence d'A.D.H.), on s'aperçoit qu'une osmolarité minima et un volume d'urines maximum ne sont pas constants. L'osmolarité peut ne pas atteindre son chiffre minimum et le volume d'urines ne pas atteindre son chiffre maximum, par intervention de l'excrétion des solutés.

Des travaux américains ont montré que chez l'animal privé d'eau une augmentation progressive de l'élimination des substances dissoutes (ou solutés pour employer un mot plus commode), entraine une [illegible] de la concentration osmotique des urines, jusqu'au point d'atteindre l'osmolarité du plasma (conditions de diurèse osmotique), et une augmentation du volume d'urines émises. Durant la diurèse en eau, sous perfusion d'A.D.H., l'augmentation progressive de l'excrétion des solutés entraine une diminution de l'osmolarité minima des urines avec augmentation du volume d'urines émises.



C'est dire que la mesure de la quantité d'eau libre réabsorbée est variable et qu'elle n'est pas forcément maximum parce que le rein fonctionne en antidiurèse et que l'A.D.H. est présente. Les chiffres maximum de réabsorption de l'eau sont atteints quand un grand volume de liquide isotonique est délivré dans le tube contourné distal et donc dans le tube collecteur, (et ceci même en cas d'une charge en eau chez un animal privé d'eau auparavant). La même conclusion sera à retenir chez nos sujets étudiés en antidiurèse, puis en diurèse maxima. Comme on le verra une charge en eau de 20 ml par kilog de poids corporel est nécessaire pour réaliser une diurèse maxima valable.

Il faut en moyenne environ un volume de liquide de 5 à 8 ml/min., à l'entrée du tube collecteur, pour obtenir une dilution maxima.

Cette grande masse liquidienne nécessaire au fonctionnement maximum du mécanisme de réabsorption amène immédiatement à considérer comme rôle intervenant dans le fonctionnement le chiffre du flux sanguin rénal fonctionnel.

Durant la diurèse osmotique, la réabsorption de plus grandes quantités d'eau dans le tissu interstitiel hypertonique réduit l'hypertonicité de ce tissu intersticiel et ce phénomène amène une diminution de la concentration maxima de l'urine jusqu'à atteindre une osmolarité égale à celle du plasma (voir le schéma).

De plus une diminution de la réabsorption des solutés intervient probablement au niveau du segment de dilution du néphron et contribue à diminuer l'osmolarité maxima des urines, au cours de l'antidiurèse.

A l'inverse durant la diurèse maxima en eau, l'urine qui reste dans le tube contourné distal après réabsorption approche l'isotonicité (équilibre avec le milieu intersticiel de la partie corticale du rein) et de moins en moins de solutés sont réabsorbés, contribuant ainsi à ne pas atteindre une osmolarité urinaire minima.

L'eau libre

Les notions de volume variable de liquide intratubulaire et de réabsorption de l'eau indépendante (en partie) de la réabsorption des solutés amène à considérer dans l'eau urinaire 2 parties :

1°) - Le volume nécessaire pour excréter toutes les substances dissoutes de l'urine en proportion isoosmotique.

2°) - Le volume d'eau réabsorbé indépendamment des solutés durant le processus de concentration ou le volume d'eau qui accompagne les solutés non réabsorbés durant le processus de dilution.

On arrive à 2 notions essentielles, que l'on doit à Hower Smith à savoir :

La notion de clearance osmolaire
La notion de clearance de l'eau libre

La clearance osmolaire se définit comme le volume d'urine nécessaire pour excréter toutes les substances dissoutes en solution isoosmotique

$$C_{oSm} = \frac{U_{oSm} \; V}{P_{oSm}}$$

C oSm = clearance osmolaire (en ml/min)
U oSm = osmolarité des urines(en moSm/l)
P oSm = osmolarité du plasma (en moSm/l)
V = volume d'urine par minute

Quand les urines sont hypertoniques par rapport au plasma

$\frac{U}{P}$ est plus grand que I

$\frac{U}{P} \times V$ excède alors V, c'est-à-dire que la C oSm est plus grande que le volume d'urines émis.

$V = C_{oSm} + C_F \; H2O$

F H2O désignant l'eau libre (Free Water)

C_F H2O la clearance de l'eau libre

$$C_F H2O = V - C_{oSm}$$

Dans le cas précédent d'urines hypertoniques, C oSm est plus grand que V.

La clearance de l'eau libre a une valeur négative.

Elle a une valeur positive quand les urines sont hypotoniques par rapport au plasma.

On peut donc dire encore que la clearance de l'eau libre est la quantité d'eau excrétée avec laquelle sont virtuellement dilués les solutés durant le phénomène de dilution.

Par exemple, si I00 ml sont filtrés par minute 85 % de l'ultrafiltrat étant réabsorbés en proportion isoosmotique dans le tube contourné proximal, I5 ml de liquide isotonique arrivent au début de la branche descendante de l'anse de Henlé.

S'il n'y a pas d'eau réabsorbée, I5 ml de liquide hypotonique (à I50 moSm/l) arrivent dans le tube contourné distal.

En période d'activité maxima de l'A.D.H., 90 % des solutés restant dans le tube contourné distal, (dans sa partie initiale), sont réabsorbés et par là même l'eau est réabsorbée jusqu'à atteindre l'isotonicité, et finalement I,5 ml de liquide isotonique sont délivrés dans le tube collecteur.

A ce niveau l'action de l'A.D.H. continuant à se faire, l'eau est réabsorbée intensément et, dans les conditions maxima, 0,3 ml d'urines à I.200 moSm/l sont délivrés finalement.

L'osmolarité du plasma étant par exemple de 320 moSm/l

$$C\ oSm = \frac{U\ oSm\ V}{P\ oSm} = \frac{I.200 \times 0,3}{320} = I,5\ ml/min$$

$$C_F\ H2O = 0,3 - 1,5 = -\ 1,2\ ml/min$$

Autrement dit la quantité d'eau qui a été réabsorbée entre le liquide tubulaire et le milieu intersticiel est de I,2 ml par minute. Elle mesure l'eau réabsorbée avec les substances dissoutes.

En l'absence d'A.D.H., 90 % des solutés sont réabsorbés, sans réabsorption d'eau concomitante (tout au plus I à 2 ml/min). L'urine finale étant par exemple de I4 ml/min à une concentration de 30 moSm/l (conditions extrêmes en l'absence d'A.D.H.)

$$CoSm = \frac{30 \times I4}{320} = I,3\ ml/min$$

$$C_F\ H2O = I4 - I,3 = I2,7\ ml/min$$

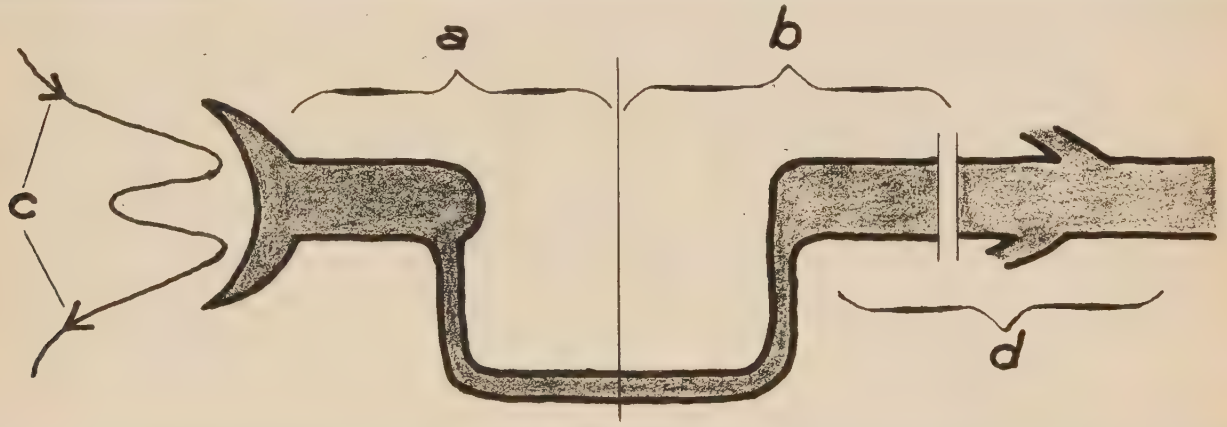
Dans ce cas I2,7 ml/min d'eau ont été libérés dans le tube collecteur après les phénomènes de réabsorption des solutés, sans réabsorption proportionnelle d'eau.

La variabilité de ces chiffres, + I2,7 ml/min en diurèse maxima, - I,5 ml/min en antidiurèse, montre la souplesse du fonctionnement rénal. L'ampleur de la différence des clearances de l'eau libre, selon qu'on est en diurèse maxima ou en antidiurèse, montre le rôle " d'amplitude ", de " commande " que jouent les hormones intervenant dans la physiologie rénale. Elles amplifient considérablement les mouvements des électrolytes et de l'eau qui peuvent se faire sans elles (rôle " permissive " des auteurs anglo-saxons).

Une charge en eau pure, c'est-à-dire en eau libre, entraine normalement des réponses rénales rapides et importantes, déclenchées par des mécanismes hormonaux. En absence de trouble rénal, le défaut de réponse rénale à une charge en eau libre traduit un défaut hormonal, absence ou quantité insuffisante d'une hormone.

Nous avons, au cours de notre étude, repris une idée du Dr ROMANI, qui consiste à étudier la clearance de l'eau libre (et d'autres constantes dont nous reparlerons plus loin) au cours du test de surcharge en eau de SOFFER. Cette étude, dans son optique dynamique, donne un reflet très précis de l'absence ou de la quantité insuffisante des hormones commandant les mouvements de l'eau et des électrolytes.

Avant d'entreprendre la description des troubles du métabolisme des électrolytes et de l'eau dans l'insuffisance surrénale, nous allons donner un schéma montrant le lieu d'action des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes sur le tubule rénal et résumant leurs principales actions.



a - aucun effet connu

b - <u>réabsorption du sodium</u> (minéralocorticoïdes)

c - augmentation de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal (glucocorticoïdes)

- effet secondaire des minéralocorticoïdes, seulement en cas de manque de sel.

d - inhibition de la diffusion de l'eau en absence d'hormone antidiurétique (glucocorticoïdes)

Il parait certain que la part de réabsorption tubulaire de sodium qui dépend de l'aldostérone est minime, par rapport au sodium totalement réabsorbé.

Cette réabsorption n'a lieu que dans le tube contourné distal comme le montrent diverses preuves indirectes.

I°) - Les expériences de stop-flow

faites par AUGUST, par VANDER et ses collaborateurs.

AUGUST, par des expériences de stop-flow chez le chien normal, a montré l'action de l'aldostérone sur le tubule distal.

Alors qu'en l'absence des surrénales, du fait de la fuite sodique et de la plus grande concentration du sodium dans le tubule rénal, le gradient entre le sodium plasmatique et le sodium tubulaire est diminué, la concentration du sodium tubulaire distal augmente proportionnellement aux chiffres du sodium plasmatique.

Chez le sujet normal au contraire le sodium tubulaire distal en totalité peut être réabsorbé, durant le stop-flow, indépendamment de la concentration du sodium plasmatique.

2°) - Le mécanisme d'action de l'aldostérone

Il se fait probablement par une action enzymatique. Cette action sur les mouvements du sodium se fait en échange avec des mouvements des ions potassium, hydrogène et ammoniaque, que d'autres travaux ont démontré comme se faisant aussi au niveau du tubule distal.

La quantité de sodium réabsorbé du fait de l'aldostérone est minime par rapport aux mouvements totaux du sodium dans le néphron.

98 % environ du sodium filtré sont réabsorbés indépendamment des hormones corticosurrénales.

Dans l'insuffisance surrénale, 40 minutes après l'injection intraveineuse d'extraits corticosurrénaliens, le sodium réabsorbé atteint 98,8 % du sodium filtré. Il atteint un maximum de 99,8 % après un délai de 60 à I20 minutes après l'injection.

C'est-à-dire qu'à peine 2 % du sodium filtré sont réabsorbés du fait des hormones corticosurrénales.

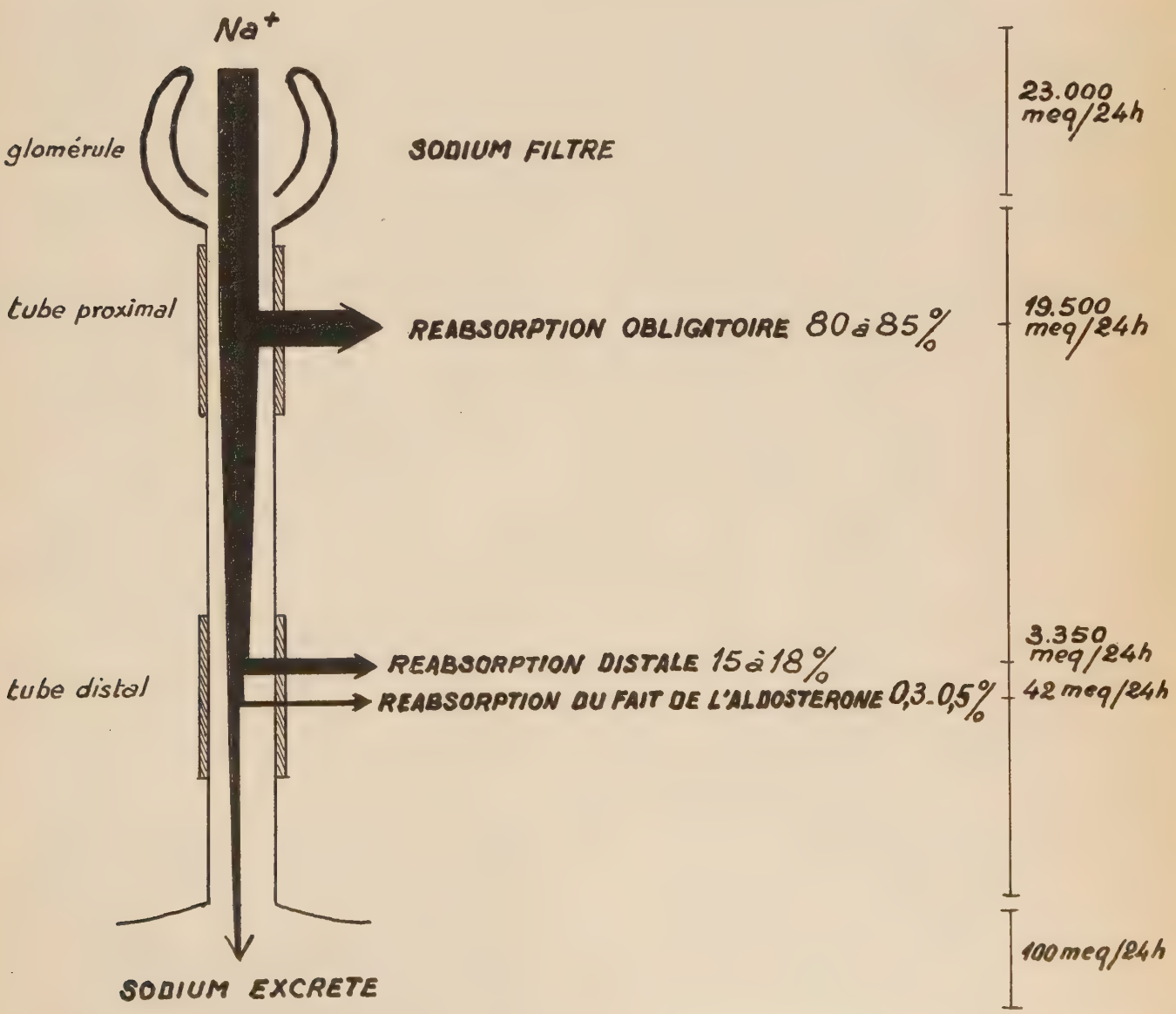
La part de l'aldostérone est encore plus faible.

Le Dr ROMANI a évalué chez des addisonniens que la quantité totale de sodium réabsorbé du fait de l'aldostérone est comprise entre 40 et 60 mEq par jour, pour une natriurèse variant de I50 à 200 mEq par jour.

On peut évaluer à environ 23.000 mEq par jour la quantité de sodium filtré (taux plasmatique de I30 mEq/l, clearance glomérulaire moyenne I20 ml/min).

Le sodium réabsorbé sous l'influence de l'aldostérone (40 à 60 mEq) représente donc seulement 0,30 % du sodium totalement réabsorbé dans l'ensemble du tube rénal.

Il faut dire que sur I7 mEq par minute de sodium filtré, 2,4 mEq, c'est-à-dire environ I4 %, parviennent au tubule distal, où existe une réabsorption indépendante de l'aldostérone, sinon totalement indépendante des hormones corticosurrénales.



D'après ROMANI (Physiopathologie du métabolisme de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance surrenale)

PRESENTATION DE NOS DOSSIERS CLINIQUES

Cas n° I — M^r BO Georges 50 ans - Maladie d'Addison

Le début de la maladie d'Addison se manifeste cliniquement au début de l'année I96I par une asthénie, progressivement croissante.

Après l'été I96I le malade remarque la persistance d'une pigmentation mélanique apparue sous l'effet du soleil.

Il se plaint également de douleurs épigastriques en barre, qui durent 3 jours et font envisager le diagnostic d'ulcus duodénal. En fait les radios de l'estomac permettent d'éliminer ce diagnostic.

Après une cholecystographie par voie orale, l'asthénie s'accentue, le malade est dans un état semi syncopal. La TA est à 8 de maxima.

Le diagnostic de maladie d'Addison étant porté, un traitement par le Syncortyl et l'Androtardyl amène une atténuation de la mélanodermie et de l'asthénie.

En Novembre I96I un syndrôme grippal entraine une nouvelle accentuation des troubles fonctionnels et génitaux.

Finalement le malade est hospitalisé, dans le service du P^r ALBEAUX-FERNET en Mai I962.

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de confirmer le diagnostic de maladie d'Addison.

La pigmentation est typique, intense. Elle touche les parties découvertes, les cicatrices, les muqueuses.

L'asthénie est moins nette. La TA est à II-6.

Il y a eu des douleurs épigastriques qui ont motivé des radios de vésicule et d'estomac.

Il s'agit probablement d'une insuffisance surrénale lésionnelle comme le laissaient prévoir les antécédents.

Découverte d'une tuberculose pulmonaire droite en I937
Nécessité d'une thoracoplastie droite en I943
Stabilisation définitive en I945.

donc au total évolution d'une tuberculose pulmonaire de I937 à I945.

La radiographie pulmonaire montre des séquelles notables de tuberculose.

La radiographie de l'abdomen ne montre pas de calcifications surrénales.

Cas n° 2 Mme TO. Th. 5I ans - Maladie d'Addison

La malade est hospitalisée dans le service du P^r ALBEAUX-FERNET en Octobre I962.

Elle se plaint depuis une année d'asthénie, d'anorexie, d'un amaigrissement de 8 kg, d'une baisse de la TA à IO - 5. ½ (autrefois à I4-7).

Un traitement par le Durabolin avait donné une amélioration de l'asthénie et de l'anorexie.

Elle est en cours de ménopause. Elle se plaint de bouffées de chaleur depuis 2 ans. De Décembre I96I à Juin I962 il y a eu une aménorrhée totale; depuis Juin I962 les règles sont réapparues comme auparavant.

Dans ses antécédents on note une tuberculose du genou gauche apparue à l'âge de 23 ans, qui a nécessité 3 ans de traitement à Berck.

A l'âge de 36 ans on note une hémorragie intestinale massive attribuée à un traitement contre la constipation (rectoscopie et lavement baryté normaux).

Elle a toujours été bien réglée.

Elle a accouché d'un fils en I950.

A l'examen on note d'emblée qu'il s'agit d'une femme blonde. La melanodermie apparait cependant aux parties découvertes, mais elle est discrète. Il n'y a pas de taches muqueuses. Les cicatrices ne sont pas pigmentées.

La TA est à II/8 en position couchée
à 9/6 en position debout.

La radiographie pulmonaire montre des calcifications du sommet droit et des calcifications sous-claviculaires gauches.

Le coeur est plutôt petit.

La radiographie de l'abdomen ne montre pas de grosses calcifications des surrénales, mais il existe des microcalcifications à la limite de la visibilité au niveau des premières costoïdes lombaires.

Le test de Thorn enfin vient confirmer le diagnostic.

	Base	Ier jr ACTH	2e jr ACTH	3e jr ACTH
Diurèse	840	I,200	I,2I0	I,270 ml/j
I7 cetos	2,8	3,2	3,8	3. mg/j
I7 OH	0,06	0,I4	0,5	0,3 mg/24^{h}

La stimulation par l'ACTH a été faite par 3 injections quotidiennes de 40 unités d'ACTH retard intramusculaires.

Cas n° 3 Mme GU. Al. 53 ans Maladie d'Addison

Antécédents

Mme GU présente un asthme évoluant depuis l'enfance.
Elle n'a pas eu de tuberculose connue.
Elle n'a pas eu de grossesse .

Histoire Clinique

Les premiers signes de maladie d'Addison datent d'un an (I962). Elle s'est alors plainte d'asthénie, progressivement croissante, d'anorexie et de vomissements, enfin d'un amaigrissement qui se chiffre à I2 kg d'Avril à Juillet I962.

Elle a remarqué en outre l'apparition d'une pigmentation brunâtre, une disparition de la pilosité axillaire.

La maxima tensionnelle ne dépasse pas I0.

Il existe des troubles des règles depuis quelques mois et depuis Août I962 une aménorrhée persistante.

Des examens faits en ville permettent de porter le diagnostic de maladie d'Addison et son médecin traite cette malade par le Syncortyl (2 x 5 mg par semaine), l'Hydrocortisone (30 mg par jour) et par régime très salé. En 3 jours, véritable test thérapeutique, l'appétit devient bon, les forces reviennent, la malade prend 5 kg en IO jours et au bout de quelques semaines de traitement elle a repris I3 kg (I2 kg perdus pendant la maladie) et sa TA atteint I6 de maxima.

Elle est hospitalisée pour bilan dans le service du P^{r} ALBEAUX-FERNET en Octobre I962.

La pigmentation est encore visible, mais on n'observe pas de taches muqueuses; la TA est à I2 I/2 de maxima.

La pilosité axillaire est subnormale (alors qu'elle avait disparu)

La radio pulmonaire montre une calcification hilaire droite.

La radio de l'abdomen ne montre pas de calcifications des surrénales, mais il existe une fusion de la 4° et de la 5° vertèbres lombaires qui peut évoquer une séquelle de mal de Pott lombaire passé inaperçu .

Cas n° 4 — Mme PE. R. 44 ans Maladie d'Addison et Maladie de Basedow

Antécédents -

Premières règles à I3 ans (en I93I). La malade est toujours réglée irrégulièrement jusqu'à son premier accouchement en I936. Elles deviennent alors régulières. Quelques mois après cet accouchement les règles sont de nouveau irrégulières.

En I946 2ème grossesse. Accouchement normal. La malade allaite pendant 9 mois. Après le sevrage une aménorrhée de 3 mois apparait et le médecin parle alors pour la première fois de maladie de Basedow.

En I947 au cours d'une 3ème grossesse tous les signes disparaissent pour réapparaitre après le sevrage.

En I949 un bilan partiel de la maladie de Basedow montre un métabolisme basal à + 72 %.

La malade est traitée par le Benzyl - 6 - thiouracile qui donne une amélioration, mais entraine une leucopénie. La malade est traitée ensuite par le propylthiouracile, avec succès.

De I95I à I953 pas de traitement.

En I954, 4ème grossesse. Après le sevrage les signes de la maladie de Basedow réapparaissent. La malade est traitée avec succés par le Benzyl - 6 - thiouracile puis par le I methyl 2 mercaptoimidazole.

De I955 à I958 pas de traitement.

En I958 on note pour la première fois une asthénie considérable, un amaigrissement de 3 kg; le pouls est à I40, le MB à +47%. Le traitement par le I methyl 2 mercaptoimidazole est repris. On remarque aussi que les poussées ne s'accompagnent jamais d'exophtalmie oedemateuse, ou de boulimie, ou de polydipsie.

De I958 à I96I la malade est traitée sans interruption par le I methyl 2 mercaptoimidazole à raison d'I centigramme par jour.

En Mai I962 un bilan de la maladie de Basedow montre que :

le goitre n'est plus palpable

mais il existe un souffle continu à renforcement systolique.

Il existe une exophtalmie qui donne à l'exophtalmomètre pour un écart de II0

(I4 à l'oeil gauche
(I6 à l'oeil droit

Le pouls est à 84

Le MB à + I6 %

La fixation de l'iode radioactif est de
72 % à la 6 ème heure
65 % à la 48 ème heure

Le diagnostic de maladie d'Addison est alors suspecté

en raison :
d'une asthénie importante
d'une mélanodermie évidente depuis 2 mois avec existence de taches muqueuses.

On note l'absence d'antécédents tuberculeux, l'absence de calcifications surrénales à la radio de l'abdomen, l'absence de lésions séquellaires tuberculeuses à la radio pulmonaire.

Le test de Thorn, d'ailleurs mal supporté, confirme le diagnostic d'insuffisance surrénale.

	Base	Ier jr. ACTH	2e jr. ACTH
I7 cetos	8,I	5	2,2 mg/24 h.
I7 OH	I,4	0,4	0,4 mg/24 h.

Les FSH sont à 48 unités souris.

Notons que l'ECG de cette malade montre une transition de l'axe des précordiales en V2 - V3 et une surcharge ventriculaire gauche.

D'ailleurs cliniquement depuis I958 on note une tachyarythmie avec des extrasystoles.

Cette malade a fait l'objet d'une étude détaillée de la clearance de l'eau libre, de la réabsorption de l'eau et du sodium au cours du test de Soffer, ceci avant tout traitement, sous Desoxycorticosterone seule, sous Hydrocortisone seule, et enfin sous Désoxycorticostérone plus Hydrocortisone.

Cas n° 5 Mme BE. J. née en I902 - Maladie d'Addison

Antécédents -

Premières règles à I5 ans. A toujours eu des règles peu abondantes.

Ménopause à 44 ans. Se plaint de bouffées de chaleur pendant I0 ans ensuite (de I946 à I956).

La malade se plaint d'une dyspnée d'effort depuis une vingtaine d'années, avec déjà orthopnée en I956 (avant les premiers signes cliniques de maladie d'Addison). La dyspnée entraine alors l'arrêt après la montée d'un seul étage. On note aussi l'existence de crises nocturnes paroxystiques de dyspnée qui évoquent la maladie asthmatique.

Enfin il a toujours existé un excès de poids, qui s'est accentué après la ménopause (68 kg pour Im,56).

Maladie d'Addison -

En I957, pour la première fois, la malade se plaint d'une asthénie notable et note l'apparition d'une mélanodermie.

En I958 elle va consulter un médecin pour cette mélanodermie.

En I959 après un épisode de vomissements (TA à I3 $\frac{1}{2}$ -9), le diagnostic de maladie d'Addison est évoqué par le médecin.

Les examens montrent :

des I7 cetos à I mg (24 h.)
des I7 OH à 0,3 mg (24 h.)

La malade est traitée par l'Hydrocortisone (I0 mg/j.) et le Percortène (25 mg tous les I5 jours). La mélanodermie disparait presque complètement.

En Mars I96I après un épisode grippal se produit une décompensation brutale avec asthénie considérable, TA à I0-6, sodium sanguin à I24 mEq/l et potassium sanguin à 5 mEq/l.

Les stéroïdes urinaires montrent :

I7 cetos - 6,5 mg / 24 h. } sans réponse à
I7 OH 3 mg / 24 h. } l'ACTH

Malgré un traitement par 25 mg par jour d'Hydrocortisone et 2 fois 5 mg par semaine de Desoxycorticosterone, la mélanodermie réapparait et la malade est alors hospitalisée dans le service du Pr ALBEAUX-FERNET le I8/4/62.

Le diagnostic de maladie d'Addison parait certain cliniquement et biologiquement, mais on note une :

TA à I4 - 7 en position couchée
à I5 - I0
puis I4 - 9 en position debout

le pouls est à 80 ; les bruits du coeur sont assourdis ; le foie mesure I4 cm sur la ligne mamelonnaire. Il n'y a pas d'oedème.

Néanmoins ceci joint à une image cardiaque anormale, l'axe artériel un peu gros et le bord gauche du coeur rectiligne à la radio thoracique et des ECG anormaux fait porter le diagnostic de cardiopathie surajoutée par surcharge ventriculaire gauche chez une obèse ou une coronarienne.

Les ECG montrent dans l'ensemble un microvoltage généralisé, une inversion de T en DI, D2, V3, V4, V5 et V6.

Des épreuves fonctionnelles respiratoires montrent une capacité vitale maxima diminuée de 4I %.

Le déficit ventilatoire est de l'ordre de 40 - 50 % par réduction des possibilités de mobilisation des volumes pulmonaires, majorée par une perturbation dynamique du type " bronchite chronique "(réduction du VEMS, de la VMM plus importante que la diminution statique) Réduction du Tiffeneau - Epreuve à l'acécoline positive.

La radio pulmonaire est normale.

La radio de l'abdomen ne montre pas de calcifications surrénales.

La cuti est négative, mais l'intradermoréaction à IO unités est positive .

La malade est traitée par l'Hydrocortisone (I5 mg/jour) et le Syncortyl.

Un essai de surcharge en sel entraine rapidement une intolérance comme on le verra plus tard.

Sous Hydrocortisone et Syncortyl

les I7 cetos sont à 5 mg / 24 h.
les I7 OH sont à I mg,5 / 24 h.

Le test de Thorn montre :

	Ier j. ACTH	2e j. ACTH	3e j. ACTH
I7 cetos	I,4	4	2,3 mg/24 h.
I7 OH	0,8	3	I,6 mg/24 h.

ACTH (40 unités retard I.M.)

Finalement, l'état cardiaque oblige à interrompre la Desoxycorticostérone et la malade est traitée à l'Hydrocortisone (25 mg/jour) et au Decadron.

La malade est revue en Juin I962 - Sa TA est à I5 / 9 .

On continue son traitement par l'Hydrocortisone et le Décadron.

Cas n°6 Mme LE. M. née en I925 - Maladie d'Addison

Antécédents -

Pleurésie gauche en I940, d'étiologie inconnue.

En I955 pleurésie droite, dont on sait cette fois qu'elle était tuberculeuse, car elle nécessite un traitement par le P.A.S. et le Rimifon.

Histoire de la maladie d'Addison.

C'est en Novembre I960 qu'à la suite de 2 angines la malade se plaint d'une asthénie considérable et d'un amaigrissement notable.

Ces signes s'amendent ensuite pour réapparaitre en Mai I96I après un épisode grippal avec angine.

L'asthénie devient extrême et s'accompagne d'anorexie, de nausées, d'un amaigrissement atteignant 7 kg depuis le mois de Novembre précédent.

La TA est à I0/5 en position couchée
à 8/5 en position debout.

La malade est hospitalisée dans le service du Pr ALBEAUX-FERNET en Mai I96I.

L'examen montre une mélanodermie typique touchant les plis de la paume des mains, les cicatrices, la ceinture. Il existe des taches muqueuses.

La malade est traitée par l'Hydrocortisone (I5 mg par jour), la désoxycorticostérone (5 mg par jour).

L'amélioration clinique est immédiate, mais les jours suivants la prise de poids est excessive, la diurèse reste basse et la malade se plaint de céphalées.

Un traitement par le chlorure d'ammonium, dont nous verrons plus loin les résultats est entrepris.

Ensuite la desoxycorticosterone est interrompue et on essaye l'aldostérone. Nous en verrons aussi les résultats plus loin.

En raison d'une augmentation du volume de la poitrine et d'une spanioménorrhée le traitement d'entretien comporte aussi du Pérandrone. Ce traitement sera ensuite arrêté en raison du développement d'une pilosité jugée excessive.

Chez cette malade des mesures d'élimination de l'ammoniaque ont été aussi pratiquées sous Désoxycorticostérone et Hydrocortisone, puis sous Aldostérone et Hydrocortisone.

La radio pulmonaire montrait des culs-de-sac pleuraux droit et gauche comblés et quelques petites calcifications pulmonaires, rendant vraisemblable une atteinte lésionnelle des surrénales.

La silhouette cardiaque est normale.

La radio de l'abdomen ne montre pas de calcifications surrénaliennes.

Cas n° 8 - Mr. RE. Je. 5I ans Insuffisance cardiaque et insuffisance surrénale fonctionnelle.

Ce malade a posé de nombreux problèmes diagnostiques.

Dans ses antécédents on note :

L'absence de toute tuberculose
Un long passé d'hypertension artérielle
L'existence depuis quelques mois d'une insuffisance cardiaque avec dyspnée, oedème pulmonaire subaigu, hépatomégalie, oligurie et oedèmes des membres inférieurs au moment des poussées. A la radio la silhouette cardiaque apparait volumineuse, surtout le ventricule gauche dont la limite externe atteint la paroi gauche.

Il existe une surcharge hilaire évidente.

A l'ECG on note une grosse surcharge ventriculaire gauche et un bloc de branche droit.

Cette insuffisance cardiaque donne lieu à un traitement par la Digitaline, le régime désodé assez strict et par deux diurétiques au pouvoir salidiurétique élevé.

Le malade est hospitalisé dans le service du Pr ALBEAUX-FERNET en Janvier 1963 pour un ictère que les examens ultérieurs classeront comme un ictère catarrhal banal.

Depuis quelques jours il est extrèmement fatigué, anorexique, surtout son état cardiaque parait plus grave, la dyspnée est très nette mais il n'y a pas d'oedèmes.

Le malade parait très pigmenté, Outre le teint dû à son ictère, il existe des taches muqueuses nombreuses, mais un lointain parent était noir et la mélanodermie peut être raciale.

A l'entrée l'ionogramme est très perturbé.

Le chlore est à 88 mEq / litre
Le sodium à I25 mEq / litre
Le potassium à 3,I mEq / litre

Le malade est très déshydraté.

Un traitement par 250 mg de cortisone intra-musculaire et I0 mg de désoxycorticostérone, avec adjonction de 4 grammes de sel, sans aucun apport liquidien, amène une amélioration remarquable. Le lendemain les chiffres ioniques sont tout à fait normaux.

Le traitement cortisonique dégressif les jours suivants (sans aucun minéralocorticoïde) amène cependant une aggravation de la dyspnée et l'apparition d'oedèmes et finalement le régime sans sel est réinstallé et un traitement énergique par la Digitaline amène une amélioration notable.

En cours d'hospitalisation le malade fait un accident vasculaire cérébral avec aphasie et hémiplégie droite avec d'ailleurs récupération quasi-complète en quelques jours. Connaissant des observations d'accidents cérébraux sous Hydrocortisone et craignant que celle-ci n'aggrave son état circulatoire, l'Hydrocortisone est finalement interrompue et le malade n'est plus traité que par la Digitaline et le régime sans sel.

Cependant les examens biologiques, sur lesquels nous reviendrons en détail dans notre étude, sont très en faveur d'une insuffisance surrénale, l'opsiurie est considérable, la clearance de l'eau libre constamment négative et cliniquement l'arrêt de l'Hydrocortisone, nécessaire pour le bilan de base, avait coincidé avec une aggravation de l'état général, une accentuation de l'asthénie et une rechute de l'ictère.

Seul le test de Thorn a permis d'éliminer avec certitude une insuffisance surrénale primitive lésionnelle et aussi une insuffisance surrénale secondaire à une insuffisance hypophysaire, mais les chiffres de base de I7 Cetos et de I7 OH extrêmement bas et la mauvaise qualité de la réponse à l'ACTH rendent vraisemblables le diagnostic d'une insuffisance surrénale fonctionnelle.

Le test de Thorn a été pratiqué alors que le malade était quotidiennement traité par 20 mg d'Hydrocortisone depuis 5 jours.

	Base	Ier j. ACTH	2è j. ACTH
Diurèse	680	I,330	I,7IO ml/24 h.
I7 Cetos	5,5	9,3	8,4 mg/24 h.
I7 OH	I,6	8,4	4,5 mg/24 h.

Sans traitement les examens montraient :

Diurèse = 0,330 l

I7 Cetos = 3,9 mg / 24 h.

I7 OH = I,4 mg / 24 h.

Après 4 jours de traitement par 200, 200, I00, 75 mg d'Hydrocortisone

Diurèse = 0,880 l

I7 Cetos = 20,5 mg / 24 h.

I7 OH = II,2 mg / 24 h.

Cas n° 8 Mr. BA. André né en I9I5 - Insuffisance anté-hypophysaire

Dans les antécédents de ce malade on note un asthme typique, fait de crises paroxystiques nocturnes et de dyspnée d'effort, évoluant depuis l'enfance (la mère du malade était asthmatique).

Il a eu 5 enfants entre I935 et I949 (20 à 34 ans).

Sur le plan pathologique on ne note rien jusqu'en I952.

En I952 le malade fait un coma qui dure 5 jours sur lequel nous n'avons aucun renseignement mais qui, d'après le malade, ressemble à celui que nous allons décrire.

Entre I952 et I960 le malade fait de fréquents malaises (surtout en I959) dont 2 motivent une hospitalisation à l'hôpital Bicêtre. Ces malaises sont accompagnés d'une asthénie considérable, d'une frilosité exagérée. Il n'y a jamais de perte de connaissance.

Des examens biologiques montrent alors

une glycémie à 0,65 g %

une hypoglycémie provoquée qui n'atteint jamais I g %

les FSH sont entre 6 et I2 unités souris (le malade a 45 ans)

les I7 cetos sont à I3 mg par 24 heures (technique ?)

les I7 OH à 3,4 mg par 24 heures.

Le test de Thorn montre une réponse faible pour les I7 cetos, et une réponse normale pour les I7 OH.

La fixation de l'iode radioactif est de

I2 % à la 6e heure

52 % à la 24e heure.

Le diagnostic de panhypopituitarisme est évoqué et le malade traité par le Cortancyl et la testostérone. Il ne continuera d'ailleurs pas à suivre son traitement.

Il est hospitalisé le I0.7.I960 dans le service du Pr ALBEAUX-FERNET pour un état de coma installé progressivement dans la nuit du 9 au I0 Juillet, après un épisode de délire, du type professionnel, avec agitation.

A l'examen on constate qu'il s'agit d'un état de sommeil très profond plutôt que d'un coma.

Le malade ne répond pas aux questions, mais réagit à des excitations fortes. La TA est à I2/8. On note une hypertonie généralisée oppositionnelle, un signe de Babinski bilatéral, les réflexes ostéo-tendineux sont faibles.

Par ailleurs, l'examen neurologique ne montre aucune anomalie. Il n'y a pas et il n'y a jamais eu de convulsions.

Un simple traitement de réanimation est mis en route et le malade ne sort vraiment nettement de cet état que 4 jours plus tard.

L'examen à ce moment là est beaucoup plus évocateur en faveur d'une insuffisance hormonale.

L'idéation est extrêmement lente et il y a un temps de latence de quelques secondes à la réponse aux questions.

L'aspect du malade est caractéristique. Il parait beaucoup plus âgé qu'il ne l'est.

Le faciès est extrêmement pâle, dépigmenté, cireux, inexpressif, non bouffi. Il n'y a pas d'infiltration cutanée.

La peau est extrêmement fine.

La barbe est peu fournie : le malade ne se rase que 2 fois par semaine. Les cheveux sont fins et secs. La queue du sourcil est normale ; les yeux sont enfoncés dans les orbites. Il n'y a pas de macroglossie, la voix n'est pas rauque, mais un peu éteinte.

Par ailleurs la peau est sèche et squameuse, surtout au niveau des avant-bras.

La pilosité axillaire est très peu fournie ; la pilosité pubienne, clairsemée, est en triangle, de type féminin. On note la sécheresse du creux axillaire. Les mains sont légèrement moites.

Les ongles sont normaux, non cassants.

La denture est normale.

Les mamelons ne sont pas du tout pigmentés, les aréoles très petits.

Les organes génitaux ne sont pas pigmentés, mais ils sont normaux. Notons que le malade a été opéré d'un paraphymosis en Mars 1961.

La libido a pratiquement disparu depuis 1952.

l'EEG pratiqué après cet épisode de coma montre des anomalies lentes centrotemporales bilatérales.

Le diagnostic ancien de panhypopituitarisme parait confirmé par ce coma et les données de l'examen clinique.

Les examens biologiques montrent :

glycémie 0,75 g %

l'épreuve d'hypoglycémie provoquée (3 unités d'insuline)

avant	I/4 d'h	I/2 d'h	I h	I h. I/2 : après insuline
0,85	0,30	0,33	0,35	0,50

cholestérol I,75 g %
métabolisme basal - 46 %
I7 Cetos = 2,5 mg/24 h.
I7 OH = I,I mg/24 h.

Le test de Thorn

(traitement = 0,I0 d'extrait thyroïdien)

	Base	Ier J. ACTH	2e J. ACTH	3e J. ACTH	ACTH=40 unités retard intra-musculaires
I7 Cetos	2,8	I,5	2,2	I,8	mg/24 h.
I7 OH	0,5	2	2,3	I,3	mg/24 h.
CRT	2,2	4,4	4,3	2,5	mg/24 h.
Diurèse	I,800	I,400	I,300	I,400	ml/24 h.

FSH inférieure à 5 unités-souris

Champ visuel normal

Les radios du crâne montrent une selle turcique normale et une calcification épiphysaire.

Sans aucun traitement un test de Thorn est refait en Novembre I960.

I0 jours de stimulation par l'ACTH

	8-II-60	9-II-60	II-II-60	I4-II-60	I6-II-60	I8-II-60 - 40 unités ACTH retard	
	Base	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH	ACTH jour intra-musculaire	
Diurèse	I,350	I,900	I,800	I,400	2,600	I,550	ml/24 h.
I7 Cetos	I,2	3,4	9,8	7,2	4,2	6,2	mg/24 h.
I7 OH	0,3	I,4	3,4	5,2	5,2	4,4	mg/24 h.

Le I3/II/60 (période de stimulation par l'ACTH) une hyperglycémie provoquée montre :

- 0,90 - avant glucose
- I - I/2 heure après glucose
- 0,95 - I heure après glucose
- 0,65 - 2 heures après glucose

Le 22/9/60 (sous traitement par Hydrocortisone I5 mg/jour) une hypoglycémie provoquée montre :

- 0,85 - avant l'épreuve
- 0,30 - I/4 d'heure après insuline
- 0,33 - I/2 heure après insuline
- 0,35 - I heure après insuline
- 0,50 - I heure I/2 après insuline

Sans traitement

Iode protéïque = 2,2

Iode radioactif

9 % à la 6e heure
36 % à la 48e heure

Après TSH (3 j. à I00 mg)

38 % à la 6e heure
65 % à la 48e heure

Sur le plan clinique un essai de traitement par le seul extrait thyroïdien ne donne aucune amélioration.

Au contraire un amaigrissement net apparait.

Le malade est finalement traité comme une insuffisance antéhypophysaire par :

- l'Hydrocortisone I5 mg par jour
- l'extrait thyroïdien 0,05 g par jour
- le Perandrone 30 mg par mois.

Il apparait alors rapidement une amélioration subjective et objective. Le psychisme est plus vif. Le malade se lève, lit, s'intéresse.

Au mois de Janvier I96I on note aussi que le malade a moins de crises d'asthme depuis qu'il a ce traitement.

Des explorations fonctionnelles respiratoires montrent alors qu'il s'agit bien d'un asthme avec emphysème. Le déficit global est de l'ordre de 40 %.

I°) - En Novembre et Décembre I96I, des tests de freination hypophysaire au SU et de stimulation hypophysaire à l'ACTH sont pratiqués.
(Le malade est toujours sous Hydrocortisone I5 mg / jour et l'extrait thyroïdien 0,05 g / jour).

	2I-II-6I	22-II-6I	23-II-6I	24-II-6I
	BASE	SU Ier jour	BASE	SU 2e jour
DIURESE en ml/min	I,690	I,350	I,I50	I,500
I7 CETOS en mg/24 h.	3,2	5,4	4	3,7
I7 O H en mg/24 h.	I,5	0,8	0,8	I,7

↑ HYDROCORTISONE + extrait thyroïdien

	28-II-6I	29-II-6I	30-II-6I	I-I2-6I	4-I2-6I	8-I2-6I	II-I2-6I
	BASE	ACTH 404 Ier jour	ACTH 2è jour	ACTH 3è jour	ACTH 6è jour	ACTH I0è jour	
DIURESE en ml/min	2,080	2,I50	2,I00	I,540	2,500	2,230	I,750
I7 CETOS en mg/24h.	3,3	4,3	3	4,3	I0,2	8,3	I,8
I7 O H en mg/24h.	I,6	I	I,9	2,4	3,2	I,2	0,7

↑ Arrêt de l'Hydrocortisone

↑ Reprise de l'Hydrocortisone

	I8/I2/6I	20/I2/6I	2I/I2/6I	22/I2/6I
	A C T H Ier jour	S U Ier jour	S U 2ème jour	T é m o i n
Diurèse	2,040	I,6I0	I,850	2,090 ml/24 h.
I7 Cetos	6,8	5,8	2,5	9,I mg/24 h.
I7 O H	0,7	0,7	0,6	0,6 mg/24 h.

Sous traitement par l'extrait thyroïdien.

2°) - En Août 1962 un test à la TSH est pratiqué

	Avant T S H	Après T S H
Iode radioactif	14 % à la 6° heure 38 % à la 48° heure	22 % à la 6° heure 54 % à la 48° heure

le test a été pratiqué le malade étant traité par

l'Hydrocortisone 10 mg / jour

la Désoxycorticostérone 1 mg / jour

3°) - En Septembre 1962 un test à la gonadotrophine chorionique est pratiqué (le malade étant traité par Hydrocortisone 10 mg / jour Désoxycorticostérone 1 mg / jour et extrait thyroïdien 0,05 g/jour)

les gonadotrophines chorioniques sont injectées du 10 au 19-9-62.

	10-9-62	17-9-62	21-9-62	
oestrogènes totaux	4 γ / 24h	6 γ / 24h	76 γ /24h	N = 9 γ Limites=5,7 à 17,2 γ
oestriol			17 γ	N = 3 γ 2 Limites=0 γ,8 à 7 γ,5
oestrone			34 γ	N = 5 γ 7 Limites=3,4 à 8,2 γ
oestradiol			25 γ	N = 1,5 γ Limites= 1,5 γ

	10-9-62	13-9-62	15-9-62	20 - 9 - 62
	Base	Gon.Ch. 3è jour	Gon.Ch. 5è jour	Gon. Ch. 10è jour
Diurèse	1,900	2,400	1,700	1,330 ml / 24 h.
17 Cetos	5,2	9,5	6,6	5,6 mg / 24 h.
17 OH	2,7	2	1,9	2,6 mg / 24 h.

Enfin après ces IO jours de stimulation par les gonadotrophines chorioniques une biopsie testiculaire est pratiquée, dont voici le compte rendu.

" Tubes de diamètre réduit dispersés dans un stroma conjonctif lâche. Importante fibrose péritubulaire avec augmentation des fibres élastiques. Contenu tubulaire pauvre comportant des éléments sertoliens et des spermatogonies dont certains sont en mitose. Eléments pycnotiques (germinaux ?) .

Absence de spermatogenèse.

Cellules de Leydig dédifférenciées au stade fibroblastique.

En conclusion Hypogonadisme Hypogonadotrophique ".

Au total on voit que, venant confirmer les données de la clinique, les examens biologiques montrent une insuffisance pluriglandulaire, surrénale, thyroïdienne, génitale et permettent de poser le diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire.

Ce malade a fait l'objet d'études sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

TECHNIQUES D'ETUDES :

I°) Nous avons utilisé la méthode des Balances chez nos malades atteints de maladie d'Addison et d'insuffisance antéhypophysaire,

- en mesurant quotidiennement :

  - le sodium
  - le potassium
  - et le chlore urinaires
  - la diurèse
  - le poids
  - la tension artérielle

- en mesurant au moins I fois par semaine :

  - le sodium
  - le potassium
    et le chlore plasmatiques
  - l'hématocrite
  - la clearance de la créatinine.

Ces études ont été faites dans les conditions basales sans aucun traitement, puis sous traitement (syncortyl et hydrocortisone).

Chez certains malades nous avons fait ces études sous traitement, sous DOCA seule, puis sous hydrocortisone seule, enfin sous DOCA + hydrocortisone.

Certains malades ont fait l'objet d'études particulières, élimination de l'ammoniaque, diurèse sodique sous surcharge sodique, diurèse sodique sous chlorure d'ammonium, sous aldostérone.

2°) Enfin nous avons utilisé un test, mis au point par le Dr. ROMANI, qui consiste à étudier un certain nombre de paramètres au cours du test à l'eau de Soffer, ce qui donne des mesures du métabolisme des électrolytes et de l'eau, et en particulier une étude très précise de la clearance de l'eau libre, au cours d'un test dynamique. Ce test comporte une phase d'antidiurèse et une phase de diurèse maxima.

DESCRIPTION PRATIQUE DU TEST :

Il dure au total 36 heures.

I°) Le malade (sans traitement ou sous traitement) reste en restriction hydrique totale à partir de 20 heures le premier jour, jusqu'à 8 heures le lendemain matin.

- De 20 heures à 8 heures le lendemain se situe la phase d'antidiurèse, dont les résultats sont mesurés dans les urines recueillies pendant ce laps de temps et dans un échantillon de sang prélevé à 8 heures.

2°) A 8 heures le matin, on fait boire au malade 20 ml d'eau par kilogramme. Cette absorption d'eau est faite en moins d'I/2 heure.

Des études chez le sujet normal ont montré que cette quantité de 20 ml d'eau par kilogramme était suffisante pour donner une diurèse maxima. En outre, comme nous avons rapporté nos résultats à Im2,73 de surface corporelle, les courbes de résultats sont strictement comparables d'un sujet à l'autre, ce que n'aurait pas permis l'administration de I.500 ml d'eau chez tous les malades quel que soit leur poids (en moyenne chez les addisonniens ceci correspondait à l'administration de I.I00 à I.200 ml d'eau). Les mêmes études s'intéressant au fonctionnement rénal des obèses, nécessitent l'administration de I.800 voire 2.000 ml, ou même plus, d'eau, si l'on veut obtenir un fonctionnement rénal physiologique en diurèse maxima.

- De 8 heures à I3 heures se situe le test de Soffer correspondant à la phase de diurèse maxima.

Les échantillons d'urine sont recueillis toutes les demi-heures. Deux échantillons de sang sont nécessaires dans la matinée, à I0 et I2 heures, pour le calcul des clearances.

De I3 heures à 20 heures, les urines sont encore recueillies toutes les heures, permettant ainsi de mesurer certains retards à l'élimination de l'eau ingérée le matin.

3°) De 20 heures à 8 heures le lendemain, le malade boit ce qu'il veut. Le recueil des urines de cette période, permet des études en fonctionnement basal. Elles complètent l'étude basale faite la veille du test de dilution - concentration, étude urinaire et plasmatique.

Ier jour : 8 H.

20 H.

Suppression de boissons — Antidiurèse

8 H. Recueil des urines - I échantillon de sang

2ème jour : 8 H. Administration de 20 ml d'eau par kilogramme en 20 minutes.
échantillons d'urines toutes les I/2 heures
échantillons de sang à I0 H et à I2 H. — Diurèse maxima

I3 H.

échantillons d'urine toutes les heures.

20 H.

Boissons libres — Conditions basales

8 H. Recueil des urines.

Constantes mesurées au cours du test de dilution concentration :

- Dans les échantillons de sang :
  - sodium
  - potassium
  - chlore
  - protides
  - hématocrite
  - urée
  - créatinine endogène
  - osmolarité vraie du plasma (par cryoscopie)
- Dans tous les échantillons d'urine :
  - sodium
  - potassium
  - chlore
  - créatinine endogène
  - osmolarité totale des urines (par cryoscopie)
  - urée

Ce qui permet de calculer toutes les demi-heures :

- le volume par minute, d'urines
- le sodium filtré et réabsorbé
- le potassium excrété
- l'indice de réabsorption du sodium :

$$I\,Na = \frac{C\,Na \times 100}{C\ Créat.} = 0{,}50 \text{ en moyenne}$$

I Na = indice de réabsorption du sodium

C Na = clearance du sodium

C Créat = clearance glomérulaire

- la clearance glomérulaire (créatinine endogène)
- la clearance de l'urée
- la clearance osmolaire
- la clearance de l'eau libre .

Cette dernière donnée a une importance considérable comme nous le verrons dans l'étude du métabolisme de l'eau.

DISTRIBUTION DES RESULTATS AU COURS DU TEST DE DILUTION

HEURES	URINES											SANG				
	Na	K	Cl	Vol/mn	densité	Créat	Osm.	C.Créat	TNa	TH_2O	C_{H_2O}	Ht	Na	K	Cl	Protides
8h. Administration de l'eau																
8h. à 8h.30												x	x	x	x	x
8h.30 à 9h.																
9h. à 9h.30																
9h.30 à 10h.																
10h.																
10h. à 10h.30												x	x	x	x	x
10h.30 à 11h.																
11h. à 11h.30																
11h.30 à 12h.																
12h. à 12h.30																
12h.30 à 13h.																
13 h.																
13h. à 14h.												x	x	x	x	x
14h. à 15h.																
15h. à 16h.																
16h. à 17h.																
17h. à 18h.																
18h. à 19h.																
19h. à 20h.																

Cette étude est évidemment très longue et nécessite de nombreux dosages, mais notons qu'elle gêne peu le malade, puisqu'il s'agit essentiellement de mesures sur des échantillons d'urine et que deux prélèvements de sang seulement sont nécessaires.

Néanmoins ces études sont très justifiées car elles donnent une idée dynamique du fonctionnement rénal, donc des réponses hormonales, et qu'elles évitent comme nous le verrons de multiples examens quotidiens.

Cependant, chez certains malades nous avons simplifié l'étude en ne recueillant les urines que toutes les heures au cours de la phase de diurèse maxima.

Nous avons aussi utilisé une autre distribution des résultats, ne donnant que 2 chiffres pour chaque constante, un en phase d'antidiurèse, l'autre en phase de diurèse maxima, en donnant la moyenne de 24 Heures des clearances, meilleur reflet que les chiffres de toutes les demi-heures qui sont très variables.

Ces résultats sont suffisants en pratique pour suivre le traitement d'un malade.

Mais sur plan d'études, les résultats détaillés toutes les demi-heures, apportent, nous le répétons, beaucoup plus de renseignements.

EXPRESSION DES RESULTATS :

- Concentration maxima des urines (antidiurèse)..... en moSm/l
- Dilution maxima des urines (diurèse maxima)..... en moSm/l
- Rapport osmolarité U/P

  maximum.....

  minimum.....
- Clearance de l'eau libre

  maxima.....

  minima.....
- Excrétion globale de l'eau

  en 5 heures.....
- Réabsorption sodique

  clearance du sodium.....

  I Na.....

  taux de réabsorption tubulaire du sodium...
- Clearance de la créatinine endogène

  maxima (diurèse).....

  moyenne des 24 heures.....
- Clearance de l'urée (de 24 H) .....
- Concentration uréique

  maxima..... .....

  minima.....
- Urée sanguine.....
- Créatinine sanguine.....

Les chiffres sont dans la plupart de nos cas, rapportés à 1m2,73 de surface corporelle.

Nous allons maintenant dans notre étude, présenter :

I. - LES MOUVEMENTS DES ELECTROLYTES ET DE L'EAU

dans la maladie d'Addison en nous référant à nos malades, grâce à des tableaux et à des courbes montrant les résultats des examens précédemment cités.

II. - LES MOUVEMENTS DES ELECTROLYTES ET DE L'EAU

dans l'insuffisance antéhypophysaire.

III. - LES CONCLUSIONS SUR LE ROLE DES HORMONES CORTICO-SURRENALES SUR LES MOUVEMENTS DE L'EAU ET DES ELECTROLYTES.

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

I. LES MOUVEMENTS DES ELECTROLYTES DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE PRIMITIVE.

MALADIE D'ADDISON :

Le trouble le plus caractéristique, le plus anciennement connu, le plus étudié, est incontestablement le " diabète sodique " ; cette fuite sodique peut être considérable, dépasser 200 mEq par jour, atteindre dans certains cas 300 et même 400 mEq par jour. Elle est due à l'absence de l'hormone minéralotrope naturelle, l'aldostérone.

Nous avons vu que cette hormone n'assure qu'une très petite partie de la réabsorption totale du sodium, environ 0,4 % du sodium total filtré et que les hormones cortico-surrénaliennes dans leur ensemble n'assurent que 2 % au total de la réabsorption du sodium. Mais ce sodium réabsorbé intervient dans les phénomènes de régulation des volumes extra cellulaires. Le rôle physiologique de cette hormone est donc important ; l'Addisonnien est d'ailleurs en bilan sodique constamment négatif ; un apport sodique insuffisant a rapidement chez lui des conséquences graves.

Le sodium réabsorbé, indépendamment de l'hormone minéralotrope, s'il est important du point de vue quantité, ne permet pas d'assurer l'adaptation du volume extracellulaire aux variations en plus ou en moins du sodium du régime.

Plusieurs facteurs sont à considérer dans ces phénomènes :

I) le sodium réabsorbé, indépendamment de l'aldostérone, est fonction du chiffre de sodium filtré, donc du chiffre de filtration glomérulaire.

2) le sodium réabsorbé du fait de l'aldostérone est indépendant, du moins en majeure partie, de la filtration glomérulaire et donc du chiffre de sodium filtré. Il contribue donc à assurer un équilibre sodique indépendant des conditions de fonctionnement rénal.

3) le rôle de la filtration glomérulaire, comme facteur de la réabsorption sodique, oblige à considérer le rôle des hormones glucocorticoïdes, qui contrôlent la filtration glomérulaire dans la réabsorption du sodium. Et, en effet, la thérapeutique hormonale par la DOC ou l'aldostérone ne suffit pas à assurer un bilan sodique parfait.

4) Enfin l'aldostérone agit probablement au niveau de toutes les membranes cellulaires, dans la régulation des mouvements du sodium entre les espaces intra et extra-cellulaires, dans le maintien du milieu vasculaire.

L'action de l'aldostérone au niveau du tubule rénal n'est qu'une partie du pouvoir de l'aldostérone, mais c'est une partie essentielle sur le plan physiologique.

LES ETUDES CHEZ NOS MALADES :

Maladie d'Addison :

- la figure n° 1 montre parfaitement une élimination urinaire de sodium importante, dépassant 200 mEq par jour, pendant la phase d'observation sans traitement ;

- la figure n° 4 montre une diurèse en sodium légèrement supérieure à ce qu'elle devrait être puisqu'elle est de I20 mEq par jour en moyenne, pour une ration sodique qui ne dépassait pas I00 mEq par jour ;

- d'ailleurs tous nos résultats sont à interpréter en fonction d'un régime sodique moyen de I00 mEq par jour, atteignant au plus I50 mEq par jour pour certains malades ;

- Ces notions sont très bien connues. Il est inutile d'y insister.

- La même étude, en cours d'une surcharge en eau, montre que le sujet excréte relativement peu de sodium durant la phase de diurèse maxima, si on compare avec les mêmes études faites chez le sujet normal. Alors que ce dernier (figures I7 - I8 - I9) a une diurèse sodique qui atteint au moins I5 mEq par demi-heure au maximum, l'Addisonnien ne dépasse pas 8 mEq par demi-heure.

De plus, la courbe n'a pas, chez l'Addisonnien, l'allure rapidement ascendante qu'elle a chez le sujet normal. Seule la figure n° 6 montre une ascension progressive de la diurèse sodique mais alors on ne constate pas de retour à la normale au cours des 5 heures de la phase de dilution.

- Connaissant de longue date l'incapacité de l'Addisonnien à retenir le sodium on constate que chez lui une surcharge en eau à tendance à réduire la diurèse sodique contrairement au sujet normal.

En fait, le trouble de l'eau est alors primordial et explique cette réduction de la fuite du sodium.

- Le pourcentage de réabsorption tubulaire du sodium apparait, au cours du test à l'eau, élevé :

99,50 % en moyenne (figure n° 2)
99,40 % en moyenne (figure n° 6)

expliquant cette diminution de l'excrétion de sodium, car en même temps la filtration glomérulaire basse chez l'Addisonnien a tendance à augmenter :

Clearance de la créatinine endogène chez les Addisonniens sans traitement :

53 ml / mn ..... figure n° 1
80 ml / mn ..... figure n° 2
80 ml / mn ..... figure n° 4
90 ml / mn ..... figure n° 6
94 ml / mn ..... figure n° 5

- Après surcharge en eau, chez ces malades, on constate une augmentation progressive de la clearance glomérulaire après une baisse initiale notable d'ailleurs, due à la restriction en eau durant la nuit.

figure n° 6 : de 35 ml / mn à I60 ml / mn au maximum

figure n° 2 : la baisse de la clearance glomérulaire est plus lente, mais elle augmente aussi ensuite progressivement de 60 à I00 ml / mn.

L'augmentation de réabsorption tubulaire du sodium explique donc la diminution de l'excrétion sodique. Il faut y voir aussi probablement une conséquence de l'augmentation de la filtration glomérulaire, l'augmentation de réabsorption intéressant alors probablement la réabsorption proximale du sodium, dépendante de la charge filtrée et non de l'aldostérone, car les conséquences des variations de l'aldostérone sont tardives comme nous le verrons plus loin.

Le mécanisme du trouble de réabsorption du sodium chez l'Addisonnien est dû à la diminution de la réabsorption tubulaire du sodium :

97,60 % du sodium filtré : figure n° 1.

Il existe de même une diminution de réabsorption tubulaire du chlore, proportionnelle à celle du sodium.

La réduction de réabsorption tubulaire du sodium a été étudiée chez l'animal surrénalectomisé par des expériences de "Stopflow" faites par VANDER et Coll. en 1958. L'administration d'aldostérone corrige ces troubles.

Il existe par contre, dans la maladie d'Addison une rétention de potassium, surtout évidente au cours des poussées d'insuffisance surrénale aiguë, au cours desquelles apparait une hyperkaliémie. Mais, même dans les conditions normales, l'étude de la balance du potassium la montre légèrement positive, mais moins constamment qu'il n'est classique de le dire. Ceci est probablement dû au fait que le potassium n'est pas le seul ion échangeable avec le sodium.

Nous avons vérifié ces faits au cours du test de surcharge en eau. Il apparait finalement :

1) que la charge en eau diminue momentanément la fuite sodique, mais par un mécanisme qui ne dépend pas des minéralo-corticoïdes ;

2) qu'elle augmente momentanément l'élimination urinaire du potassium. L'allure des courbes montre bien que cette augmentation est comparable à la diminution de l'excrétion du sodium ;

3) qu'elle augmente le taux de réabsorption du sodium :

98,90 % à 99,90 % figure n° 2
99,10 % à 99,50 % figure n° 6

4) qu'elle augmente la filtration glomérulaire :

60 ml/mn 2 heures après le début du test
100 ml/mn 5 heures après
} figure n° 2

40 ml/mn
puis 160 ml/mn
} figure n° 6

ADMINISTRATION DE CHLORURE D'AMMONIUM figure n° 8

Chez une malade présentant une maladie d'Addison, sous traitement par l'hydrocortisone I5 mg/jour et la DOCA I mg/jour, la diurèse restait basse, ne dépassant pas I.000 ml par jour. On décide, dans le but d'augmenter la diurèse, par augmentation de la filtration glomérulaire, d'adjoindre au traitement du chlorure d'ammonium à raison de 3 g / jour pendant 9 jours.

On constate :

- une augmentation de la diurèse de I.000 à 2.200 ml par jour en moyenne ;
- une augmentation de la diurèse sodique considérable de I50 mEq à 320 mEq/jour ;
- une augmentation de la diurèse potassique qui avoisine 90 mEq/jour ;
- une augmentation de la clearance glomérulaire de 90 / mn à I30 ml / mn ;

celle-ci, extrêmement basse au début du traitement minéralo et glucocorticoïde (82 ml / mn) n'avait jamais dépassé 90 ml / mn.

Nous avons également mesuré l'élimination de l'ammoniaque qui, pratiquement inexistante habituellement, atteint près de 90 mEq / 24 H. Une mesure comparative, en dehors de cette période d'administration de ClK la montrait à 34 mEq/24 H.

Enfin chez cette malade des mesures du sodium et du potassium globulaires ont été pratiquées :

- le sodium globulaire ne s'est pratiquement pas modifié, voisin de I2 mEq / I d'eau

- par contre, le potassium globulaire a légèrement augmenté de 90 à 95 mEq / l d'eau.

Finalement chez cette malade, le chlorure d'ammonium a certes entrainé une augmentation de la clearance glomérulaire, mais aussi une augmentation de l'excrétion du sodium. Pendant cette période le sodium plasmatique est resté rigoureusement stable à I42 - I44 mEq / litre, montrant bien que l'administration d'hydrocortisone, en évitant la rétention d'eau, a prévenu une hyponatrémie qu'on pouvait craindre devant cette fuite sodique. Il est vrai aussi que le traitement n'a duré que 9 jours, sinon il est à craindre que l'augmentation de la clearance glomérulaire par un moyen non hormonal aurait eu de graves conséquences ou aurait nécessité l'augmentation des doses de minéralo-corticoïdes afin d'augmenter la réabsorption du sodium.

SURCHARGE EN SODIUM :

- La surcharge en sodium entraine chez l'Addisonnien, comme chez le sujet normal, une augmentation de l'excrétion du sodium.

- Nous avons réalisé chez une malade atteinte de maladied'Addison et de cardiopathie (surcharge ventricule gauche) mais traitée par l'hydrocortisone et la DOCA, une surcharge en sodium pendant trois jours : le régime sodique habituel de I80 mEq fut passé à 320 mEq / jour. On constate une augmentation rapide de la diurèse sodique, dont le maximum est atteint au bout de 4 jours, alors que la ration sodique est redevenue normale (moyenne 50 mEq / jour, atteint sous surcharge en sel 275 mEq / jour).

L'excrétion du potassium augmente aussi, mais légèrement, de 46 mEq par jour à 73 mEq / jour au maximum. La clearance glomérulaire a baissé pendant les 3 jours de surcharge sodique (de I00 à 80 ml / mn) mais elle augmente considérablement le 4° jour, à I34 ml / mn, et cette augmentation coïncide avec le maximum d'excrétion sodique et le maximum de diurèse hydrique. Le taux de réabsorption du sodium a baissé, mais peu, pendant les trois jours de surcharge (99,60 % à 98,80 %). Le sodium plasmatique s'est élevé à I50 mEq / l, chiffre où il reste ensuite. En même temps, le potassium plasmatique s'est légèrement abaissé de 4,7 mEq à 4,3 mEq. Le sodium globulaire semble avoir légèrement diminué mais son interprétation est difficile. Il apparait par contre nettement un abaissement du potassium globulaire.

Dans l'ensemble, on remarque chez cette malade portant une maladie d'Addison traitée et une insuffisance cardiaque du type insuffisance ventriculaire gauche, qu'une surcharge en sel entraine une augmentation de l'excrétion sodique comme chez le sujet normal par diminution de réabsorption du sodium car la clearance glomérulaire aurait plutôt diminué, avec augmentation légère de l'excrétion du potassium. Mais il apparait aussi une hypernatrémie et cliniquement le test fut mal supporté, apparition de céphalées, de dyspnée, élévation de la tension artérielle, prise de poids (700 g en trois jours), oedème malléolaire, apparition de râles à la base droite et augmentation de volume du foie (qui passe de I4 cm à I7 cm sur la ligne mamelonnaire).

Le lendemain de la fin du test, tout redevint normal, baisse du poids, augmentation de la diurèse à 2 500, disparition de la dyspnée, baisse de la tension artérielle, seuls les oedèmes persistèrent quelques jours.

Il est à noter que chez cette malade, malgré une augmentation de l'excrétion sodique, se produisit une hypernatrémie, malgré aussi une rétention d'eau. La clearance glomérulaire ayant plutôt diminué et la diurèse hydrique n'ayant pas augmenté, il est clair que l'excrétion de l'eau accrue s'est faite aux dépens de l'eau normalement réabsorbée (nous en reparlerons à propos de l'eau libre).

Chez cette malade, il faut incriminer ce traitement par la DOCA, qui assurant une réabsorption du sodium trop forte, augmente à l'excès le volume extra-cellulaire.

Il est à noter également que la baisse de la clearance glomérulaire est à rapprocher de celle qui a été observée, de façon progressive, sous surcharge en eau, chez un Addisonnien traité par la seule DOCA, probablement par effet antagoniste de l'action de l'hydrocortisone sur la filtration glomérulaire.

TRAITEMENT PAR LES MINERALOCORTICOIDES

Nous avons refait les mêmes études sous traitement par la DOCA.

Figure n° 1 :

- la fuite sodique diminue :
  230 mEq / jour à 160 mEq / jour
- le potassium urinaire augmente :
  50-60 mEq / jour à 75 mEq / jour
- la clearance glomérulaire augmente :
  60 ml / mn à 100 ml / mn
- le taux de réabsorption tubulaire du sodium augmente :
  97,60 %
  99 %

La figure n° 4 est encore plus démonstrative :

- sodium urinaire de 120 mEq / jour à 60 mEq / jour
- potassium urinaire de 40 mEq / jour à 50 mEq / jour, mais au cours du traitement on remarque une diminution progressive du potassium urinaire.
- clearance glomérulaire de 80 ml / mn à 130 ml / mn
- réabsorption du sodium de 99,20 % à 99,70 %.

Figure n° 5 :

On constate une augmentation du pouvoir de concentration du rein, l'osmolarité urinaire maxima passant de 320 moSm / l . à 440 moSm / l., avec augmentation du rapport osmolarité U/P de 0,95 à 1,40.

Ceci est dû au fait de l'augmentation du sodium dans le milieu médullaire intersticiel, donc à l'augmentation du gradient d'hypertonicité auquel le liquide du tube collecteur est exposé en présence d'A.D.H. (en phase d'antidiurèse).

- Par contre, on observe une détérioration plus grande du pouvoir de dilution ; l'osmolarité urinaire minima passant de 450 moSm / l . à 620 moSm / l., avec augmentation du rapport osmolarité U/P. Elle est expliquée par l'augmentation de la réabsorption du sodium qui entraine davantage d'eau avec lui, ceci étant permis par la réabsorption anormale de l'eau durant la phase de diurèse maxima, comme nous le montrerons dans le chapitre des troubles du métabolisme de l'eau.

- La correction des troubles des mouvements du sodium a fait apparaitre de façon plus évidente le trouble des mouvements de l'eau.

- Le test de surcharge en eau est, là aussi, extrêment intéressant comme le montre la Figure n° 2

- La diurèse hydrique n'a pas varié au cours de la phase de dilution, de même qu'au cours du même test fait sans traitement.
- la diurèse sodique augmente progressivement, alors qu'elle avait tendance à diminuer sans traitement ; par contre, ses chiffres sont nettement plus bas que sans traitement, alors que déjà alors ils étaient plus bas que chez le sujet normal.
- le taux de réabsorption du sodium, presque maximum, a tendance à diminuer.
- la clearance de la créatinine endogène décroit progressivement.

Il est à remarquer que sous DOCA, le sodium urinaire augmente progressivement, alors que la clearance glomérulaire diminue progressivement, et que le taux de réabsorption du sodium ne diminue pas de façon parallèle. L'allure des courbes montre bien que les chiffres de sodium urinaire ne sont pas un reflet très précis de la réabsorption tubulaire du sodium, mais qu'ils sont un reflet indirect de la filtration glomérulaire.

Ce test montre, de plus, beaucoup mieux que les bilans quotidiens le fait que l'administration de DOCA seule ne corrige pas complètement les troubles de l'Addisonnien, car le trouble de l'eau n'étant pas corrigé, la réabsorption accrue du sodium entraine une réabsorption de davantage d'eau et finalement, il apparaitrait sous surcharge répétée d'eau, plus vite que sans traitement, une surcharge du milieu extracellulaire. Il faut bien remarquer que sous DOCA seule, le taux de réabsorption du sodium est à son maximum,

la diurèse sodique est plus basse que sans traitement, alors qu'elle était déjà plus basse que chez le sujet normal, et que le taux de réabsorption de l'eau est aussi à son maximum et que la clearance glomérulaire décroit progressivement.

TRAITEMENT PAR L'HYDROCORTISONE SEULE

Figure n° 5

On constate :

- une augmentation de la clearance glomérulaire :

  93,7 ml / mn sans traitement
  II0 ml / mn sous DOCA seule
  I29 ml / mn sous hydrocortisone seule

- pratiquement pas d'action sur laréabsorption du sodium :

  99,50 % à 99,49 %

- pratiquement pas d'action sur l'indice de réabsorption du sodium :

  0,46 sans traitement
  0,52 sous DOCA seule
  0,48 sous hydrocortisone

- une augmentation du rapport osmolarité U/P, en phase d'antidiurèse, donc une augmentation du pouvoir de concentration du rein.

  0,96 sans traitement
  I,3I sous DOCA seule
  I,90 sous hydrocortisone

- une diminution du rapport osmolarité U/P, en phase de diurèse maxima, donc une augmentation du pouvoir de dilution du rein.

  I,42 sans traitement
  I,97 sous DOCA
  0,83 sous hydrocortisone

Figure n° 4 :

On constate :

- une augmentation de la diurèse hydrique
- une augmentation du sodium urinaire
- une augmentation du potassium urinaire.

On peut conclure de ces résultats que l'hydrocortisone a un effet direct sur la filtration glomérulaire, car si l'augmentation moins forte de celle-ci sous DOCA est dûe à l'augmentation de la réabsorption du sodium, donc à l'expansion du volume extracellulaire et en particulier intravasculaire, rien de tel ne peut être invoqué dans le traitement par l'hydrocortisone.

Le taux de réabsorption du sodium est le même et nous verrons que la réabsorption de l'eau diminue. Evidemment, l'augmentation de la charge de sodium filtré augmente la quantité de sodium finalement réabsorbé (même taux de réabsorption) et améliore donc les conditions du volume extracellulaire, mais ceci n'explique pas l'augmentation initiale de la clearance glomérulaire.

Ces constatations prennent une valeur énorme dans le traitement des poussées d'insuffisance surrénale aiguë, où nous voyons que sur le simple plan du métabolisme des électrolytes, le traitement par l'hydrocortisone est beaucoup plus indispensable que le traitement par la DOCA.

- L'augmentation du pouvoir de concentration du rein (meilleur que sous DOCA seule), s'explique par l'augmentation de la clearance glomérulaire, donc de la charge de sodium filtré, donc des quantités de sodium finalement réabsorbées. Il s'en suit une augmentation du taux du sodium dans le tissu médullaire intersticiel, exposant le liquide du tube collecteur, durant la phase d'antidiurèse, à un gradient d'hypertonicité plus élevé, et une amélioration du phénomène du contre-courant. Celle-ci est dûe aussi en partie à l'augmentation des quantités de fluide délivré dans l'anse de Henlé, donc à sa rapidité de passage dans l'anse.

- L'augmentation du pouvoir de dilution du rein s'explique, comme nous le verrons plus loin, par la correction du trouble de l'eau, par freinage peut-être de l'hypervasopressinisme, invoqué par nombre d'auteurs dans la maladie d'Addison.

TRAITEMENT COMPLET PAR L'HYDROCORTISONE, LA DOCA ET LE REGIME SALE

Figure n° I :

On constate :

- une augmentation initiale de la diurèse mais elle revient secondairement aux chiffres antérieurs.
- la diurèse sodique n'a pas varié beaucoup par rapport aux chiffres de base, mais elle est plus élevée que sous DOCA seule et sous hydrocrotisone seule.
- la diurèse potassique a plutot diminué.
- la clearance glomérulaire, par contre, s'est considérablement améliorée :

53 ml / mn sans traitement

91 ml / mn sans traitement mais au repos et sous régime salé

92 ml / mn sous DOCA

139 ml / mn sous hydrocortisone et DOCA.

- la réabsorption du sodium s'est améliorée :

97,57% et 98,64% sans traitement
99,04 % sous DOCA
99,22 % sous hydrocortisone + DOCA

Figure n° 4 :

- La diurèse hydrique est ce qu'elle était sans traitement, mais on constate que :

1) la DOCA a augmenté considérablement la diurèse, puis que son action s'est dissipée ;

2) l'hydrocortisone a augmenté progressivement la diurèse de I.000 à I.800 ml / mn ;

3) l'adjonction de DOCA à l'hydrocortisone a ramené la diurèse à un chiffre plus bas, mais stable.

- la diurèse sodique est plus basse que sans traitement :

80 à 90 mEq / jour au lieu de I20 mEq / jour

On remarque qu'elle est plus basse que sous hydrocortisone seule (I00 mEq / jour) et plus haute que sous DOCA (60 mEq / jour).

- la diurèse potassique est plus basse que sous hydrocortisone seule, mais plus élevée que sous DOCA.

Figure n° 5 :

On constate :

- une augmentation de la concentration maxima des urines :

3I2 mOSm / l sans traitement

430 mOSm / l sous DOCA

59I mOSm / l sous hydrocortisone

830 mOSm / l sous hydrocortisone + DOCA

avec augmentation du rapport osmolarité U/P maximum.

- une augmentation du pouvoir de dilution maxima avec diminution du rapport osmolarité U/P minimum.

460 mOSm / l sans traitement

646 mOSm / l sous DOCA

258 mOSm / l sous hydrocortisone

280 mOSm / l sous hydrocortisone + DOCA

- une augmentation de la créatinine endogène : mais cependant celle-ci est plus basse que sous hydrocortisone seule (erreur ?).

- une augmentation de la clearance de l'urée, à rapprocher de l'augmentation du pouvoir de concentration du rein :
  - 31 ml / mn sans traitement
  - 38 ml / mn sous DOCA
  - 42 ml / mn sous hydrocortisone
  - 68,5 ml / mn sous hydrocortisone + DOCA

Des tests de surcharge en eau ont été pratiqués pour controler ces traitements par la DOCA et l'hydrocortisone associées.

Figure n° 6 :

On constate :

- la charge en eau entraine une réponse de la diurèse hydrique beaucoup plus ample qu'auparavant ;

- la diurèse sodique devient comparable à celle du sujet normal (figures n° 17, 18, 19) avec une augmentation progressive et un abaissement secondaire ; mais elle est moins ample que la même réponse observée avant la mise en oeuvre du traitement. Il faut y voir l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium sous l'effet de la DOCA. Néanmoins, chez le sujet normal la diurèse sodique atteint, sous charge en eau, les chiffres maximum de 10 - 15 mEq par demi-heure, c'est-à-dire 2 - 3 fois les chiffres obtenus chez ce malade. Il faut y voir l'insuffisance de la correction du trouble du métabolisme de l'eau comme nous le verrons plus loin (taux de réabsorption de l'eau minimum 97,50 % au lieu de 90,30 % chez un sujet normal, figure n° 17).

- le taux de réabsorption du sodium s'abaisse légèrement comme chez le sujet normal, mais ses chiffres restent trop élevés, constamment au-dessus de 99 %.

- la clearance de la créatinine endogène, enfin, s'élève progressivement au début du test et revient à ses chiffres antérieurs, comme chez le sujet hormal.

- Finalement, il apparait que le traitement minéralo et glucocorticoïde corrige plus les troubles de l'Addisonnien que chacune des hormones indépendamment.

- La démonstration est évidente sur la figure n° 5 , pour ce qui est du pouvoir de concentration et de dilution maxima du rein, sur la figure n° 1, pour ce qui est de la clearance glomérulaire.

Le test de surcharge en eau montre une précision intéressante. C'est la mise en jeu, du fait des glucocorticoïdes, de phénomènes du

métabolisme de l'eau amenant une diurèse hydrique et sodique, comparables à celles du sujet normal. Une réserve est à faire pour la figure n° 6, où le trouble de l'eau apparait mal corrigé, à cause peut-être d'une administration trop forte de DOCA; mais la persistance d'un pouvoir de concentration anormal fait aussi envisager un excès d'hormone antidiurétique, subsistant durant la phase de diurèse.

Au total, chez nos addisonniens, nous avons retrouvé les données classiques des troubles du métabolisme des électrolytes et grâce au test de surcharge en eau nous les avons considérées sous un nouvel aspect. Avec nos résultats, nous présentons un résumé des troubles des électrolytes dans la maladie d'Addison.

1) L'impossibilité de conserver le sodium, quels que soient les apports du régime.

Le déficit quotidien, pour un régime moyen de 100 à 150 mEq / jour, est relativement minime. LICHTWITZ l'a trouvé de l'ordre de 10 mEq / jour.

ROMANI au cours d'une étude, chez un sujet ayant subi une surrénalectomie totale, trouve une perte moyenne de 13 meq / jour, les valeurs extrêmes étant de 5 et 30 mEq.

Mais cette perte de sodium est permanente, persiste même en cas de réduction de la ration sodique, mettant le sujet en danger d'hyponatrémie. La perte de sodium augmente en cas d'augmentation de la ration sodique.

En dehors des poussées d'insuffisance surrénale aiguë, les chiffres du sodium du chlore et du potassium plasmatiques restent normaux.

La figure n° 21 montre une étude publiée par MAXWELL et KLEEMAN, retrouvant les mêmes faits sous traitement continu par l'Acetate de Cortisone. Une réduction du régime sodé (de 150 à 14 mEq / jour), amène une

valeur négative de la balance sodique, même sous cortisone. Très importante au début de l'épreuve - 80 mEq / jour, elle se corrige cependant progressivement, puisqu'elle n'est plus que de - 20 mEq par jour à la fin du régime désodé. Et malgré tout, il apparait une hyponatrémie de I38 mEq / l. à I22 mEq / l. Et pourtant la cortisone corrigeait le trouble du métabolisme de l'eau. C'est encore une preuve qu'une seule hormone n'assure pas une correction prolongée suffisante des troubles de l'addisonnien.

- L'étude dynamique sous surcharge en eau nous a montré que chez l'addisonnien non traité, la surcharge en eau entraine une diminution de la fuite sodique, avec augmentation initiale du taux de réabsorption du sodium puis diminution et augmentation de la clearance glomérulaire.

- Chez le sujet normal, une étude comparative, faite dans les mêmes conditions de régime (environ I50 mEq de sodium par jour), a montré (figures I7, I8, I9), une augmentation de la diurèse sodique sous surcharge en eau, avec diminution de la réabsorption du sodium et aussi augmentation de la clearance glomérulaire.

Le phénomène de la diurèse sodique est donc différent dans les 2 cas et ne dépend pas de la réabsorption du sodium, car si celle-ci a tendance à diminuer au cours du test chez l'addisonnien, cette diminution reste faible et très progressive et n'a pas l'ampleur de la courbe du sujet normal.

L'abaissement très modeste et très court de la réabsorption du sodium et de la réabsorption de l'eau montre la grandeur de l'anomalie chez l'addisonnien.

Le traitement minéralocorticoïde ne corrige pas, il s'en faut, le trouble au cours de la surcharge en eau ; la diurèse sodique croit progressivement, le taux de réabsorption du sodium est trop élevé, la clearance glomérulaire diminue progressivement.

L'hydrocortisone augmente la clearance glomérulaire et corrige les troubles de réabsorption du sodium sous surcharge en eau et ceci, par effet direct sur la clearance glomérulaire et par effet indirect sur la réabsorption du sodium (par l'intermédiaire du métabolisme de l'eau).

Sous hydrocortisone les réponses du test de surcharge en eau apparaissent semblables à celles du sujet normal, dans leur type, sinon dans leur ampleur, montrant bien que les phénomènes physiologiques primordiaux sont rétablis.

Le traitement par la DOCA corrige les troubles des mouvements des électrolytes. D'autres auteurs ont montré leur correction absolue avec l'aldostérone.

Mrs AIBEAUX-FERNET, ROMANI, CHABOT, Mme KELIER, GELINET et AUFFRET ont montré en 1961, par la méthode des balances, la correction de la perte rénale du sodium de l'addisonnien, avec une dose de 1 mg de monoacétate de dl aldostérone, par voie parentérale, ou de 1 à 1,5 mg de monoacétate de d aldostérone (aldostérone naturelle) par voie orale.

Le traitement par la DOCA a, chez nos addisonniens, montré une correction de la fuite sodique, très notable :

de 120 à 60 mEq par jour, dans un cas (figure n° 4)
de 230 à 160 mEq par jour, dans un autre cas (figure n° 1)
avec augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium, 98,60 à 99 % (figure n° 1) et augmentation de la clearance glomérulaire,

82 à 130 ml / mn figure n° 4
60 à 100 ml / mn figure n° 1

Il apparait donc bien que c'est l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium qui a été essentiellement corrigée, car l'augmentation de la filtration glomérulaire seule aggraverait la fuite sodique comme le faisait le chlorure d'ammonium chez notre malade (figure n° 7) .

Par contre, le test dynamique de surcharge en eau n'est pas comparable avec celui du sujet normal. Il est opposé au test de l'addisonnien sans traitement dans son type de réponse (mais non dans son ampleur). En effet, on remarque une augmentation progressive de la diurèse sodique, mais ses chiffres sont très inférieurs à ceux obtenus avant l'administration de DOCA, et donc très inférieurs à ceux d'un sujet normal. Ceci est dû à l'augmentation importante de la réabsorption du sodium.

Il apparait une diminution très légère, non comparable, de la réabsorption tubulaire du sodium, et surtout une diminution progressive de la clearance glomérulaire, sans augmentation secondaire.

C'est que dans ce cas, l'absence de cortisol ajoute l'absence de ses effets antagonistes sur la DOCA. Le traitement par la DOCA, ne corrigeant que le trouble minéral, démasque le trouble du métabolisme de l'eau et montre de façon évidente que les mouvements du sodium dépendent en partie des mouvements de l'eau.

Il est un fait intéressant à noter, c'est qu'au cours d'une surcharge en eau, l'addisonnien traité par la DOCA seule, voit sa clearance glomérulaire baisser progressivement, sans remontée secondaire. C'est-à-dire que l'absence d'A.D.H. se traduit par une inhibition de la clearance glomérulaire, en l'absence de cortisol du moins, et en présence d'un excès de sodium réabsorbé.

- le traitement par l'hydrocortisone seule n'entraine sur le métabolisme du sodium que peu de choses ; pratiquement pas d'action sur la réabsorption du sodium (figure n° 4 et 5); l'indice de réabsorption du sodium est invariable :

0,46 sans traitement

0,48 sous hydrocortisone

au lieu de 0,52 sous DOCA.

Le taux de réabsorption du sodium est invariable. Il existe même une augmentation de la diurèse sodique, probablement par augmentation de la charge filtrée (100 mEq / jour au lieu de 60 sous DOCA, figure n° 4).

Nous avons déjà vu que la cortisone n'empêchait pas la production d'une hyponatrémie obtenue par réduction du régime sodique. Nous voyons que sous régime normal, elle augmente la perte de sodium.

- Le traitement par l'hydrocortisone et la DOCA associées montre une diminution de la fuite sodique avec augmentation de la réabsorption du sodium et augmentation de la filtration glomérulaire.

- Le test de surcharge en eau apparait alors correctement corrigé. L'adjonction d'hydrocortisone à la DOCA est à la base de cette correction.

- Des doses trop fortes de DOCA entrainent une rétention de sodium importante et réalisent une intoxication minérale, avec rétention d'eau, oedèmes, hypertension artérielle et oedème pulmonaire. Une intoxication de même type se voit aussi avec des sujets aux surrénales intactes, recevant de la DOCA de façon prolongée.

- Des expérimentations faites sur des animaux normaux ont montré que l'administration de doses prolongées d'aldostérone, alors que la glande surrénale est intacte, entraine une rétention continue de sodium et réalise un syndrôme comparable à l'hyperaldostéronisme observé en clinique.

- Les études faites chez des sujets normaux, par administration continue d'hormones minéralo-corticoïdes, montrent une rétention de sodium pendant 7 à 10 jours (travaux de REL[illegible]N). Mais si on continue l'administration d'hormones, la balance du sodium revient aux chiffres habituels ;

Il apparait une diurèse sodique, non accompagnée par une diurèse potassique similaire. Il s'agit probablement d'une inhibition de la réabsorption tubulaire du sodium dans le segment du tube où s'échangent les ions H + et K + , ou encore d'un antagonisme direct de l'effet minéralotrope sur le tubule rénal . Ceci est peut-être à rapprocher de notre constatation qu'au cours d'une surcharge en eau, chez un addisonnien traité seulement par la DOCA, la clearance glomérulaire diminue progressivement. Peut-être l'absence de la cortisone, supprimant ses effets antagonistes sur la DOCA, a démasqué un effet de celle-ci qui normalement ne s'observe pas.

D'ailleurs la rétention de sodium produite par les minéralo-corticoïdes peut être bloquée par l'administration associée de glucocorticoïdes.

Il est à noter également que des résultats inverses se voient dans les syndrômes de Cushing, traités par des doses excessives de glucocorticoïdes.

C'est là des exemples de l'antagonisme des hormones minéralo corticoïdes et glucocorticoïdes.

A doses trop fortes, l'aldostérone peut d'ailleurs avoir des effets glucocorticoïdes, action éosinopénique, action de mise au repos de l'hypophyse, action diurétique. Chez des sujets normaux, il est possible que dans ce cas, elle potentialise les effets des hormones glucocorticoïdes physiologiquement présentes.

En tous cas, aux doses habituellement employées en clinique, dans la maladie d'Addison, elle n'a aucun de ces effets.

La DOCA a les mêmes propriétés ; l'aldostérone a cependant un effet plus fort sur la fuite sodique et on constate un délai plus court après administration d'aldostérone dans l'élimination d'une surcharge de sodium.

Variations diurnes de l'excrétion de sodium.

Il existe chez le sujet normal des variations diurnes de l'élimination de sodium, contrastant avec des éliminations nocturnes stables.

Dans la maladie d'Addison, on constate une perte de cette rythmicité ; mais l'aldostérone ou la DOCA ne corrigent pas cette anomalie.

Nous constatons dans nos cas (voir figure n°2), des éliminations matinales de sodium stables, sans aucune fluctuation, alors que le sujet normal sous surcharge en eau montre une fluctuation de son excrétion sodique.

Dans nos mêmes conditions d'études, nous voyons (figure n° 2) que sous DOCA les éliminations de sodium ne varient pas. L'administration de cortisol et d'autres glucocorticoïdes (ROEMMELT GARROD) corrige par contre cette anomalie. Ceci montre que ce sont probablement les variations de l'élimination de l'eau qui entrainent les variations d'élimination du sodium.

Nous avons vu chez notre malade, que le test de surcharge en eau, s'il montre une réponse de diurèse sodique comparable à celle du sujet normal, montre également, lorsque le malade est traité par la DOCA, une réponse différente de la réponse normale sans abaissement initial puis ascension progressive de la diurèse sodique, lorsque le malade est traité par l'hydrocortisone une réponse semblable, lorsque le malade est traité par l'hydrocortisone et la DOCA une réponse d'allure normale bien que non satisfaisante dans sa grandeur. Il apparait bien que les éliminations urinaires de sodium sont fortement le reflet du fonctionnement glucocorticoïde et qu'un fonctionnement physiologique des glucocorticoïdes est indispensable à un bon fonctionnement minéralocorticoïde.

Il semble cependant que l'aldostérone participe aux variations diurnes de l'excrétion de sodium ;

figure n° 4, on constate sous DOCA une légère fluctuation de la diurèse sodique.

NABARRO a constaté chez un malade ayant subi une surrénalectomie bilatérale, mis au repos, sous doses constantes de cortisone pendant 4 heures, une variation de l'élimination diurne de sel et d'eau. C'est la position du corps qui conditionne le rôle de l'aldostérone. Mais toujours la présence de cortisol est indispensable pour permettre des réponses variables et amples de l'aldostérone.

Les quantités d'aldostérone secrétées physiologiquement sont estimées à 150 à 200 mg par jour. Elles assurent la réabsorption de 2 % au maximum du sodium filtré.

Les infusions d'aldostérone dans l'aorte, en amont des artères rénales ou dans les artères rénales, amènent des mouvements appréciables dans l'élimination du sodium et du potassium, mais seulement après un délai de 30 à 45 minutes.

Les raisons de ce délai sont inconnues.

2) Diminution de l'excrétion du potassium :

Elle a été démontrée en 1938 par HARRISON et DAROW. La méthode des balances permet bien de la mettre en évidence alors que les chiffres plasmatiques sont habituellement normaux. Ce n'est que dans les poussées d'insuffisance surrénale aiguë qu'apparait une hyperkaliémie.

Les mouvements du potassium ne sont pas aussi bien connus qu'il est classique de le dire. Ils sont commandés par les mouvements du sodium. Il y a dans le tube distal un échange compétitif entre l'ion sodium et l'ion potassium.

L'étude de nos courbes montre que :

Figure n° 1 :

Les courbes du sodium et du potassium sont strictement comparables dans leur type, que le malade soit sans traitement ou traité par la DOCA ou par la DOCA et l'hydrocortisone. Chaque augmentation de la natriurèse coincide exactement avec une augmentation de la kaliurèse et il en est de même pour les mouvements de diminution.

Figure n° 4 :

Les courbes pour être moins rigoureuses dans leur similitude, n'en sont pas moins très significatives, sans traitement, sous DOCA, sous hydrocortisone, sous hydrocortisone et DOCA.

Une seule particularité est à noter, c'est la baisse progressive des excrétions de potassium sous DOCA, comme si elles échappaient au bout d'un certain temps à l'augmentation de la fuite sodique.

Figure n° 8 :

L'administration de chlorure d'ammonium qui a augmenté l'excrétion du sodium a augmenté également, avec les mêmes aspects, l'excrétion du potassium, chaque pic de fuite sodique étant accompagné d'un pic de fuite potassique.

Il apparait bien ainsi que dans l'insuffisance surrénale, les échanges tubulaires distaux entre le sodium et le potassium sont conservés.

Au cours d'une surcharge en sel (figure n° I4) on constate comme chez le sujet normal une augmentation de la kaliurèse, comparable à l'augmentation de la natriurèse.

- Le traitement par la DOCA (figure n° 4) montre une augmentation de la kaliurèse de 50 - 70 mEq / jour à 70 - 90 mEq / jour, correspondant à l'augmentation des échanges sodium - potassium.

La figure n° 1 n'est pas évocatrice car le sujet n'élimine pas plus de potassium sous traitement que sans traitement, mais ceci est peut être dû au fait que son excrétion de potassium était satisfaisante au départ.

- Le traitement par la DOCA et l'hydrocortisone est plus démonstratif. L'excrétion du potassium est plus constamment élevée que sans traitement et surtout on ne voit pas de phénomène d'échappement comme nous l'avons vu sous DOCA seule.

- Les mouvements du potassium ne s'expliquent pas aussi clairement que ceux du sodium.

D'après une étude de JUSTIN-BESANCON et ses coll. en I957, le potassium échangeable est chez l'addisonnien de l'ordre de 4I,7 ± 5,55 mEq / kg alors qu'il est chez le sujet normal de 43,9 ± I,98 mEq / kg. Le sodium échangeable est beaucoup plus différent de celui du sujet normal : 40,4 ± 5,82 mEq / kg chez l'addisonnien au lieu de 44,8 ± I,96 mEq / kg chez le sujet normal.

Nos mesures de potassium globulaire (figure n° 8) montrent son augmentation indiscutable sous injection d'aldostérone :

90 mEq / l sous hydrocortisone et DOCA

95 mEq / l quand on adjoint de l'aldostérone

Chez Mme B...., addisonnienne, une mesure faite sans thérapeutique montrait :

sodium globulaire..... I5 mEq / l

potassium globulaire..... 75 mEq / l

- Dans les mouvements du potassium il faut donc considérer les échanges entre le milieu intra et extracellulaire comme facteur de rétention de potassium, plutôt que l'accroissement du fond potassique par insuffisance d'élimination rénale.

- L'aldostérone joue un rôle considérable dans la régulation de ces mouvements du potassium et il est possible que l'augmentation ou la diminution du potassium sanguin soit des stimulus de la sécrétion d'aldostérone.

- Ces mouvements du potassium sont en grande partie une conséquence des effets de l'aldostérone sur les mouvements du sodium. Nous avons vu que la surcharge en sodium amène une augmentation de la kaliurèse, en même temps qu'une augmentation de la natriurèse.

Inversement il a été vu qu'une restriction sévère en sodium, avec excrétion basse du sodium dans les urines, s'accompagne d'une diminution de la clearance du potassium et corrige les effets kalidiurétiques de la DOCA ou de l'aldostérone. Peut-être faut-il voir dans la grande diminution de l'excrétion sodique sous DOCA la cause de la diminution progressive de la kalidiurèse.

- Aux modifications du potassium globulaire qui montrent les mouvements du potassium dans les milieux intra et extracellulaires s'opposent les mesures du potassium échangeable, à peine augmenté chez l'addisonnien. Les anomalies d'échanges tubulaires semblent tout de même primordiales.

De même dans les ascites et les oedèmes où il y a une augmentation du pool sodique échangeable, on a vu que les minéralocorticoïdes n'entrainaient pas de kalidiurèse tant qu'il n'y avait pas de natriurèse. Ceci semblerait écarter un rôle direct des minéralocorticoïdes sur le potassium et semblerait montrer que l'impossibilité des hormones corticosurrénales à augmenter la clearance du potassium serait dûe au trouble de la réabsorption du sodium.

A l'inverse, on sait cliniquement que l'administration de fortes doses de potassium s'oppose à l'action rétentrice du sodium des hormones surrénaliennes synthétiques.

Dans le métabolisme du potassium un autre fait est à considérer, c'est le rôle catabolique des glucocorticoïdes. Sous l'effet de ces hormones, ont peut voir de fortes éliminations de potassium.

Finalement, les inconnues sur le métabolisme du potassium sont encore nombreuses et on explique mal les entrées et les sorties du potassium dans les cellules.

3) Réduction de l'excrétion urinaire de l'ammoniaque et tendance à l'acidose extracellulaire :

Figure n° 8 :

Nous voyons que le contrôle fait le 32° jour d'observation (sous hydrocortisone et DOCA) montre de faibles éliminations d'ammoniaque, de l'ordre de 30 mEq / jour.

A la fin de l'administration de chlorure d'ammonium l'élimination urinaire atteignant 80 mEq par jour, montrait bien la persistance des phénomènes d'échanges aboutissement à l'élimination de l'ion ammoniaque. Mais incontestablement l'aldostérone entraine une augmentation de l'élimination de l'ammoniaque (chiffre maximum 107 mEq par jour et 4 jours après l'arrêt de l'administration du produit, l'élimination atteint encore 75 mEq par jour).

- On connait bien actuellement l'impossibilité du sujet addisonnien d'éliminer convenablement l'ammoniaque et les ions H + , après une surcharge en acides et la correction de ce trouble après administration de Désoxycorticostérone (JIMENEZ - DIAZ en 1936 ; J.W. FERREBEE en 1939).

- On a invoqué une diminution de l'activité rénale de la glutaminase, mais il semble bien que la synthèse de l'ammoniaque et ses mécanismes de transport soient intacts dans la maladie d'Addison. Le défaut de réabsorption du sodium semble là aussi en cause, par altération des échanges des ions H + et Na + , Na + et NH 3. Néanmoins, il est possible qu'une anomalie de la synthèse de l'ammoniaque soit dûe à la diminution de transfert ionique du sodium intravasculaire contre l'hydrogène intracellulaire.

De plus la diminution de la filtration glomérulaire diminue la charge filtrée et la charge finalement éliminée.

Cette rétention d'ions acides est combattue par l'administration de Désoxycorticostérone. Elle est partiellement corrigée par l'administration de doses élevées de sel.

Les insuffisances surrénales donnent lieu à une acidose extrarénale et à une azotémie, dite prérénale, dûe à cette acidose et à la diminution de la filtration glomérulaire.

4) Diminution de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal :

- L'abaissement de la filtration glomérulaire n'est plus à démontrer dans la maladie d'Addison. Mais ses raisons et ses conséquences sont loin d'être parfaitement claires, comme nous le verrons.

Figure n° 1 :

On constate une clearance de la créatinine endogène de l'ordre de 60 ml / mn, pour une diurèse satisfaisante de I.800 ml / jour. On remarque un autre chiffre à 90 ml / mn pour une diurèse de 2.700 ml par jour. Ce chiffre est cependant encore inférieur à la normale. Il est probablement la conséquence du régime salé et de la mise au repos.

- Sous DOCA, la clearance de la créatinine atteint environ 95 ml / mn ;
- Sous DOCA et hydrocrotisone, elle est normale à I40 ml / mn, alors que la diurèse est toujours de I.600 ml par jour.

Figure n° 4 :

- sans traitement, clearance de la créatinine endogène à 84 ml / mn ;
- sous DOCA, elle atteint I30 ml / mn à l'instauration du traitement (avec une réabsorption du sodium maximum à 99,68 %), puis II0 ml/mn ;
- sous hydrocortisone, elle atteint I38 ml / mn puis I20 ml / mn, alors que la réabsorption du sodium n'est plus si élevée, 99,30 % et 99,60 %.

Ceci semble montrer que l'augmentation de la clearance glomérulaire sous DOCA est dûe à l'augmentation de la réabsorption du sodium, donc à une augmentation du volume extracellulaire avec retour à la normale du flux plasmatique rénal.

Il faut remarquer que l'abaissement partiel de la filtration glomérulaire sous DOCA, (dans la figure n° 4 elle passe de I30 à II0 ml / mn d'un examen à l'autre), ne correspond pas à une diminution de la réabsorption du sodium, ce qui semblerait montrer que cette diminution de la clearance glomérulaire est dûe à une action directe sur le système glomérulaire, sans réduction de l'espace extracellulaire et que l'augmentation de la filtration glomérulaire sous DOCA n'est pas dûe à la seule augmentation de la réabsorption du sodium. Malheureusement, nous n'avons qu'un seul chiffre pour soulever cette hypothèse.

Sous hydrocortisone, la clearance glomérulaire est nettement plus élevée que sous DOCA, alors que la réabsorption du sodium est plus basse.

Cela montre un effet direct des hormones glucocorticoïdes sur le processus de filtration glomérulaire.

On pourrait supposer que l'action de ces hormones sur le métabolisme de l'eau accroit le volume de l'espace extracellulaire, en faisant sortir l'eau des cellules. L'augmentation du volume extracellulaire par une surcharge en eau, chez un sujet normal, entraine une augmentation de la clearance glomérulaire. Peut-être que sous dilution par l'eau, donc en hyponatrémie relative, l'aldostérone intervient rapidement en diminuant la filtration glomérulaire par un mécanisme direct, ou en agissant sur la vasomotricité des artérioles afférentes juxtaglomérulaires.

Figure n° 5 :

- sans traitement, clearance glomérulaire à 94 ml / mn ;

- sous DOCA, elle atteint II0 ml / mn, coincidant avec une augmentation de l'indice de réabsorption du sodium (déjà élevé sans thérapeutique, il est vrai)

- sous hydrocortisone, elle atteint I28 ml / mn, avec diminution légère de l'indice de réabsorption et maintien à son chiffre antérieur du taux de réabsorption du sodium.

- sous hydrocortisone et DOCA, elle baisse légèrement à I24 ml / mn, alors que l'indice de réabsorption du sodium augmente nettement et que le taux de réabsorption diminue.

Le calcul de l'indice de réabsorption faisant intervenir la clearance glomérulaire comme dénominateur d'une fraction, il est évident que les variations de l'indice sont fonction des variations de la clearance glomérulaire.

- Que nous montrent les tests de surcharge en eau :

a) chez le sujet normal (figures I7, I8, I9)

La charge en eau amène à partir d'un chiffre bas de la clearance glomérulaire, appréciable si on regarde les chiffres témoins mesurés la veille de l'épreuve, une remontée progressive, enfin une baisse tardive légère.

Dans l'ensemble, la courbe de clearance glomérulaire, au cours du test montre une ascension progressive.

En même temps, on observe une baisse du taux de réabsorption du sodium et une augmentation de la diurèse sodique.

Les figures n° I7 et I9 montrent de façon évidente que l'augmentation de l'excrétion du sodium suit exactement l'augmentation de la filtration glomérulaire ; le taux de réabsorption du sodium continue à décroitre (figure n° I7), alors que l'excrétion du sodium diminue déjà depuis 1 heure ; et, figure n° I9, le taux de réabsorption du sodium augmente extrêmement lentement et faiblement alors que l'excrétion du sodium a monté rapidement et diminué rapidement aussi.

Seule la figure n° I8 ne montre pas une diurèse sodique comparable à la filtration glomérulaire, mais dans ce cas, le taux de réabsorption extrêmement élevé explique la petitesse de la diurèse sodique malgré l'augmentation de la clearance glomérulaire.

Donc chez le sujet normal, il apparait bien que les modifications de la clearance glomérulaire sont premières en date et commandées par le métabolisme de l'eau. On voit aussi que les chiffres d'excrétion du sodium sont le reflet de la filtration glomérulaire.

Le taux de réabsorption du sodium varie lentement, par un mécanisme indépendant de celui du métabolisme de l'eau. Donc même en présence d'une surcharge en eau, se produit un phénomène de réponse minérale, commandé probablement par les hormones minéralocorticoïdes, au délai d'action assez long. On peut suppoer que la surcharge en eau produit une inhibition de la sécrétion d'aldostérone, donc une baisse progressive et prolongée de la réabsorption du sodium.

Néanmoins, on voit sur la figure n° I9 qu'à I7 heures une chute de la clearance glomérulaire s'accompagne d'une chute de la réabsorption du sodium. Et sur la figure n° I8, que le taux de réabsorption du sodium baisse à la 3° heure en même temps que la clearance glomérulaire. Dans ces cas, il est probable que les modifications de la charge filtrée amènent des modifications dans le même sens de la réabsorption proximale, Seule la figure n° I7 montre une courbe de réabsorption du sodium totalement indépendante de la courbe de la clearance glomérulaire.

Finalement, les mouvements du sodium sont à considérer en fonction d'une part de l'action des glucocorticoïdes sur la filtration glomérulaire, dont l'augmentation s'accompagne d'une augmentation de la réabsorption du sodium et inversement d'autre part de l'action directe de l'aldostérone sur la réabsorption tubulaire du sodium.

b) Figure n° 2 :

- La charge en eau, avant tout traitement par les hormones corticosurrénales, entraine une baisse de la clearance glomérulaire immédiate qui est lente ensuite à se réparer.

- Sous DOCA, on assiste à une baisse progressive extrêmement nette de la clearance glomérulaire, et à une baisse minime du taux de réabsorption du sodium, (mais celui-ci est presque à son maximum). On voit alors que la rétention de sodium a toutes chances de s'accentuer, puisque la clearance glomérulaire diminue et que la réabsorption augmente. Ceci joint à la rétention d'eau aboutit à une expansion considérable des volumes extracellulaires et intracellulaires. Devant une surcharge en eau le traitement par la DOCA aggrave les conditions de l'Addisonnien.

- Sous DOCA et hydrocortisone, on constate une baisse initiale, puis une correction rapide et progressive de la clearance glomérulaire alors que le taux de réabsorption du sodium diminue nettement et ne remonte que tardivement, preuve d'une réponse directe des processus de filtration glomérulaire, indépendante de la correction du volume extracellulaire.

Il faut noter sur ce tableau, que la diurèse sodique s'accroit rapidement 1 heure après le début de l'épreuve, alors que la réabsorption du sodium diminue et que la clearance glomérulaire diminue également.

c) Figure n° 6 :

- Sans traitement, on constate une élévation lente et progressive de la clearance glomérulaire faisant suite à un chiffre de départ bas.

Le taux de réabsorption du sodium augmente progressivement, puis ensuite, diminue très lentement.

- Sous DOCA et hydrocortisone, la clearance glomérulaire augmente d'abord progressivement puis diminue ensuite. La réabsorption du sodium suit exactement les mêmes mouvements.

Dans l'ensemble il apparait bien que les glucocorticoïdes ont une action primordiale sur la filtration glomérulaire. La correction de la baisse de la réabsorption tubulaire du sodium par la DOCA laisse intacte la baisse de la filtration glomérulaire déterminée par une surcharge en eau, mais empêche son retour aux chiffres antérieurs, probablement par effet antagoniste de l'action des glucocorticoïdes. L'Hydrocortisone quand elle est ajoutée rétablit les conditions normales en donnant une action antagoniste des minéralocorticoïdes ; elle entraine une baisse rapide de la réabsorption du sodium qui ne se rétablit que lentement.

De nombreux auteurs ont étudié la baisse de la filtration glomérulaire de l'Addisonnien. (Mac Cance en 1936 - MARGITAY - BETCH et GOMORE en 1938 - TALBOTT en 1942 et REUBI en 1952).

Ces travaux avaient insisté sur le rôle de la baisse du flux plasmatique rénal et de la masse sanguine. Il existe en effet dans la maladie d'Addison une réduction du flux plasmatique rénal de 1/3 environ. La masse sanguine totale est aussi diminuée chez l'addisonnien, comme l'ont montré des études expérimentales et cliniques, comme le montre l'hémoconcentration des poussées d'insuffisance surrénale aiguë. L'augmentation de la masse vasculaire par administration de sel ou par perfusions de sérum salé ou de sérum albumine corrigent en partie les troubles de la maladie d'Addison.

Le rôle de la diminution du flux plasmatique rénal n'apparait plus essentiel depuis les travaux de RENSI, CHART et GAUNT en 1956, sur le rôle direct du cortisol sur la filtration glomérulaire.

Il apparait certain, actuellement, que la réduction sodique, en présence des hormones glucocorticoïdes, n'amène qu'une baisse légère de la filtration glomérulaire et que l'administration de sel seul n'amène qu'une insuffisante augmentation de la filtration glomérulaire. Les hormones à fort pouvoir rétenteur de sodium, la DOCA, l'aldostérone, mais aussi la 9α fluorohydrocortisone ne corrigent que partiellement la baisse de la filtration glomérulaire.

Nous allons citer les principaux travaux faits sur ce sujet :

THOMPSON et PITTS ont étudié, chez le chien surrénalectomisé, non traité, l'effet de la baisse de l'hémodynamique rénale par gonflement d'un ballon dans l'aorte, en amont des artères rénales (figure n° 20). Ils ont montré que la baisse du flux sanguin rénal entraine une baisse de la filtration glomérulaire et de l'élimination du sodium et de l'eau. Ceci pourrait être considéré comme un facteur de protection dans l'insuffisance surrénale, visant à maintenir au maximum le pool sodique.

Il a été non moins largement démontré que la DOCA ne corrige pas de façon notable la baisse de la filtration glomérulaire et pourtant elle rétablit la réabsorption tubulaire du sodium à un chiffre normal.

RCENNEIT a constaté le maintien d'une filtration glomérulaire efficace de façon prolongée, grâce à l'apport de DOCA, d'eau et de sel, de façon continue, chez des chiens qui ne pouvaient excréter normalement une charge en eau. De même, chez l'homme, de fortes doses de DOCA rétablissent une filtration glomérulaire efficace ; mais on voit que de fortes doses sont nécessaires et dans le premier exemple plus physiologique, qu'un apport de sel et d'eau est nécessaire.

GARROD, en étudiant les chiffres d'hémodynamique rénale, d'excrétion du sodium et de l'eau, chez des chiens surrénalectomisés, a trouvé une relation directe entre les volumes extracellulaires, les chiffres de filtration glomérulaire et d'excrétion du sodium. Il a montré que la DOCA n'a aucun effet direct sur la filtration glomérulaire, mais qu'en augmentant la réabsorption du sodium, avec l'eau qui lui est liée, elle augmente le volume extracellulaire. Au contraire, la cortisone entraine une augmentation de la filtration glomérulaire avant toute modification de l'excrétion des électrolytes. Sous cortisone, il constate une augmentation de la filtration glomérulaire et une augmentation de l'élimination urinaire de sodium, contrastant avec une augmentation de la réabsorption du sodium. Il apparait bien que cette élimination accrue est dûe à l'augmentation de la charge filtrée.

Nos courbes montrent largement cette part de la filtration glomérulaire dans les chiffres d'élimination du sodium.

Actions extrarénales dans la maladie d'Addison :

Elles sont extrêmement difficiles à prouver.

- Nous avons vu, figure n° 8, au cours de mesures du sodium et du potassium globulaires, chez une malade atteinte de maladie d'Addison, traitée déjà par l'hydrocortisone et la DOCA, que l'adjonction d'aldostérone entrainait une augmentation du potassium globulaire, alors que le sodium globulaire restait invariable ou presque.

ROMANI a démontré que le potassium globulaire est diminué chez l'addisonnien non traité.

Les hormones minéralocorticoïdes, DOC et aldostérone, semblent avoir les actions les plus évidentes sur les mouvements des électrolytes en dehors du rein, en tout cas sur les cellules du tractus gastrointestinal, des glandes sudoripares et des glandes salivaires. Elles entrainent une diminution de la concentration du sodium et une augmentation de la concentration du potassium, comme nous l'avons constaté dans les hématies.

Mais une action sur toutes les cellules de l'organisme est loin d'être certaine.

ROBERTS et PITTS étudiant les effets de la DOCA et de la cortisone chez des chiens surrénalectomisés, trouvent une baisse du potassium plasmatique, qui ne correspond pas aux chiffres d'élimination urinaire du potassium et en déduisent la nécessité de mouvements extrarénaux.

GAUDINO et LEWITT ont montré que l'administration de fortes doses de DOCA ou d'ACTH, à des chiens normaux ou surrénalectomisés, mis en restriction sodique sévère, entraine une augmentation du volume extracellulaire et du sodium extracellulaire total et un abaissement de l'espace intracellulaire. Ceci peut s'expliquer par une augmentation de la réabsorption du sodium, donc le passage du sodium, à partir des espaces extracellulaires vers des espaces non extracellulaires, au niveau du rein.

Par contre, chez l'addisonnien non traité, en poussée d'insuffisance surrénale aiguë, la perte rénale de sodium et l'intoxication par l'eau peuvent entrainer une hyponatrémie. De même le choc, l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie et l'azotémie peuvent être corrigés par l'administration de 2 méthyl 9αfluorohydrocortisone, au fort pouvoir minéralo et glucocorticoïde, sans aucune administration concomitante de sodium ou d'eau, alors que des doses élevées d'aldostérone (6 à I0 mg par I0 kilog. de chien) n'avaient pas corrigé les troubles du volume extracellulaire et de concentrations ioniques plasmatiques. Ceci montre bien que l'effet glucocorticoïde de la 2 méthyl 9αfluorohydrocortisone était primordial dans la correction de ces troubles.

SWINGLE a récemment suggéré que l'action rétentrice de sodium et défervescente de potassium des glucocorticoïdes était dûe à l'importance de la diurèse hydrique et de la fuite urinaire de potassium. L'augmentation du volume plasmatique et de l'hémodynamique rénale serait dûe à une augmentation de l'espace vasculaire, sans augmentation de la masse circulante périphérique.

D'autres auteurs pensent que l'augmentation de concentration sodique des milieux extracellulaires est dûe à la fuite primitive ou secondaire d'eau par le rein à partir des cellules hyperhydratées. Un équilibre osmotique est maintenu par la sortie du sodium des cellules.

Finalement il reste que ce sont les actions des hormones corticosurrénales sur le fonctionnement rénal qui sont primordiales. Les modifications qu'elles provoquent dans l'organisme, entrainent des équilibres nouveaux intra-extra-cellulaires, obéissant entre autres aux lois de l'osmose et en grande partie indépendants des hormones corticosurrénales.

Le rôle des hormones corticosurrénales sur le rein est purement fonctionnel; en leur absence les anomalies sont purement fonctionnelles et sont complètement corrigées par l'administration des hormones manquantes.

L'absence d'atteinte organique du rein dans la maladie d'Addison a été prouvée en 1939 par GERSCH et GROLLMANN ; RUSSEL et WILHELM ont prouvé en 1941 que la surrénalectomie entraine une baisse de la consommation en oxygène du tissu rénal.

Les anomalies relevées dans l'excrétion du sodium, du potassium, de l'ammoniaque, des ions H, sont toujours en accord avec les mouvements de ces ions chez le sujet normal.

Ces troubles sont corrigés par l'administration des hormones minéralo et glucocorticoïdes, à doses adéquates. Aucune de ces hormones ne peut, administrée seule, corriger les troubles de la maladie d'Addison.

La DOCA corrige imparfaitement la filtration glomérulaire et ne corrige pas du tout les troubles du métabolisme de l'eau. Au contraire, en présence d'une surcharge en eau, elle aggrave les conséquences de la rétention de l'eau.

La cortisone, qui intervient dans le métabolisme de l'eau et par son intermédiaire dans le métabolisme des électrolytes comme nous l'avons vu, entraine avec l'augmentation directe de la filtration glomérulaire une telle augmentation de la diurèse sodique (figure n° 4) qu'elle entrainerait à la longue une baisse sévère du sodium total.

II. LES MOUVEMENTS DE L'EAU DANS L'INSUFFISANCE SURRENALE PRIMITIVE :

L'impossibilité dans l'insuffisance surrénale d'éliminer en temps normal une charge en eau est connue depuis longtemps. Elle aboutit au cours des poussées d'insuffisance surrénale aiguë à une intoxication par l'eau, dont la correction est plus urgente que celle des troubles des électrolytes.

Mais plus encore que cette opsiurie, c'est l'absence totale d'élimination d'eau libre qui apparait essentielle.

Nous l'avons étudiée au cours du test de surcharge en eau de SOFFER, où l'administration d'eau libre en grande quantité (I.200 ml environ selon le poids du sujet), n'aboutit pas à la moindre élimination d'eau libre durant les 5 heures du test. S'il y a une augmentation de la diurèse, ce ne peut être qu'aux dépens de la clearance osmolaire, donc grâce à une fuite supplémentaire de sodium. D'où s'éclaircit encore l'explication de l'hyponatrémie des sujets en insuffisance surrénale aiguë. Il y a une rétention d'eau et une fuite rénale accrue de sodium.

1) Figure n° 1 :

Chez ce malade, non traité, la diurèse hydrique est satisfaisante, environ I.800 ml par jour, malgré une filtration glomérulaire basse. La réabsorption de l'eau est assez basse, 97,60 % et explique cette diurèse satisfaisante sur le plan quantitatif. Mais on remarque une forte excrétion de sodium, 230 mEq par jour. Une grande quantité d'eau accompagne cette fuite de sodium. Ce malade avait des ingestions de boissons extrêmement satisfaisantes, contrairement à beaucoup d'Addisonniens, chez qui l'adipsie est un symptôme caractéristique.

2) Figure n° 2 :

Chez le même malade, il existe en fait de gros troubles, comme le montre le test de surcharge en eau.

a) une opsiurie notable : 249 ml éliminés en 5 heures sur 1 l 140 soit 21 %. Les éliminations d'eau, au cours du test, sont toujours basses et constantes, voisinant aux environs de 1 ml par minute, donc réponse diurétique basse et sans souplesse.

b) le taux de réabsorption de l'eau est élevé (98,5 %) et stable. Il ne s'abaisse absolument pas sous la charge en eau.

Et cependant, nous avons déjà vu que le type de réponse de la clearance glomérulaire est le même que celui du sujet normal, mais amoindri.

Ce sont déjà de grosses anomalies si on les compare aux réponses d'un sujet normal (figure n° I8), chez qui on constate :

- une augmentation notable de la diurèse hydrique, atteignant 12 ml par minute.

- un abaissement considérable du taux de réabsorption de l'eau : de 99 % à 79,80 %.

c) Mais si on considère les clearances de l'eau libre, les anomalies dans la maladie d'Addison apparaissent caricaturales à côté des réponses du sujet normal :

- figure n° I7, chez le même témoin :

élévation à + 8 ml / minute, 1 heure I/2 après la surcharge en eau ;

- figure n° I6 (autre témoin) :

élévation à + I9,5 ml / minute, 1 heure I/2 après le début du test ;

- figure n° I5 : un témoin

élévation à + I2 ml / minute, 1 heure I/2 après le début du test ;

autre témoin :

élévation à + II,5 ml / minute, 1 heure I/2 aussi après le début du test.

soit une moyenne de I2,7 ml / minute pour les chiffres maxima de la clearance de l'eau libre et pour les témoins respectifs une moyenne de :

+ I,54 ml / mn
+ 4,I4 ml / mn
+ 2,9I ml / mn
+ 2,70 ml / mn

- et 78 % pour l'eau éliminée en 5 heures par rapport à l'eau administrée.
I00 % - d° -
I55 % - d° -
I08 % - d° -

- Chez nos addisonniens, nous avons trouvé :

1) Figure n° 3 :

- la clearance de l'eau libre est constamment négative au cours de la phase de dilution.

Ce sujet a donc apparemment une diurèse satisfaisante dans les conditions habituelles (il faut cependant noter qu'il s'agit d'un milieu hospitalier, c'est-à-dire au repos et sous régime normalement salé), mais une surcharge en eau démasque immédiatement une opsiurie notable et une absence totale d'élimination d'eau libre.

Il est probable que sa diurèse quotidienne est dûe à 2 faits :

a) une inversion du rythme habituel d'élimination de l'eau, avec excrétion de l'eau libre durant la nuit et de ce fait, la clearance de l'eau libre a, chez ce sujet, une valeur négative modérée, en phase d'antidiurèse ;

-0,3 ml / mn seulement, alors que nos témoins montrent :

- figure n° I6 :-1 ml / mn
- figure n° I5 :-1 ml / mn pour un témoin
  -0,3 ml / mn seulement pour le second témoin ;
- de même que celui de la figure n° I7 :-0,3 ml / mn.

Dans les conditions extrêmes, l'addisonnien élimine donc 1 - 0,3 = 0,7 ml / mn d'eau libre en antidiurèse (et en dehors des 5 heures de dilution maxima), soit 0,7 x I9 = 798 ml d'eau libre.

b) une diurèse osmotique, l'eau éliminée étant l'eau liée aux substances dissoutes.

- L'osmolarité urinaire chez ce malade, en période de dilution, reste évidemment élevée et invariable (figure n° 3), se maintenant aux environs de 650 moSm / l.

De même, en antidiurèse, elle est anormale, aux environs de 360 moSm / l, alors que chez les sujets normaux, on trouve (tableaux I7 - I8 - I9 - I5) :

Osmolarité minima	50	
	80	
	86	
	9I	moSm / l
Osmolarité maxima	690	
	527	
	6I5	
	408	moSm / l.

2) Figure n° 5 : On constate :

- une opsiurie notable :

230 ml éliminés en 5 heures sur I.000 ml soit 23 %

- une atteinte du pouvoir de dilution du rein :

dilution maxima à 440 moSm / l avec rapport osmolarité U/P voisin de 1, c'est-à-dire les conditions d'une diurèse osmotique, l'eau excrétée servant exactement à diluer les solutés éliminés.

- une atteinte du pouvoir de concentration du rein :

concentration maxima à 320 moSm / l, avec rapport osmolarité U/P à 1,4

- une clearance de l'eau libre négative en diurèse maxima :

- 0,4 ml / mn.

très légèrement positive en antidiurèse.

Cette clearance de l'eau libre légèrement positive en antidiurèse, correspond bien au phénomène que nous avons déjà signalé, à savoir l'excrétion de l'eau libre avec un retard considérable, en période de restriction en eau. Elle explique à elle seule le fait que l'osmolarité urinaire en période de concentration soit plus basse qu'en période de dilution.

Ce qui semble bien atteint avant tout chez l'addisonnien, c'est le pouvoir de dilution.

3) Figure n° 6 :

- La réponse de diurèse hydrique à la charge en eau a une allure normale, mais elle est très diminée dans sa grandeur par rapport à celle du sujet normal ; les mécanismes de réponse semblent bien se faire, mais en réduction.

- La réabsorption de l'eau s'abaisse au début du test jusqu'à 97,50 %. Notons que cette réponse un peu meilleure que celle des addisonniens déjà cités, s'accompagne aussi d'une plus grande diurèse sodique et d'un chiffre plus bas de la réabsorption du sodium.

- mais là aussi, la clearance de l'eau libre est constamment négative ou à peu près, puisque, au bout d'1 heure I/2, elle devient très légèrement positive (+ 0,09 %) et que pendant 3 heures elle avoisine 0. Autrement dit, chez cette malade, le volume d'urines est, pendant 3 heures sur 5 du test de dilution, égal à la clearance osmolaire, donc égal à la quantité d'eau nécessaire pour excréter les solutés en solution isoosmotique au plasma, alors que chez la plupart des addisonniens l'eau libre est retenue intégralement.

TRAITEMENT PAR LA DOCA

1) Figure n° 2 :

- La diurèse hydrique reste aussi anormale qu'auparavant, sans aucune variation et à un chiffre très bas, 0,6 ml / mn, c'est-à-dire encore plus bas que sans traitement. Ceci s'explique par l'augmentation de la réabsorption du sodium et par la diminution du sodium finalement excrété, donc de l'eau liée à ce sodium.

- La réabsorption de l'eau est invariable et reste élevée, plus haute que sans traitement, aux environs de 99 %, dûe à l'augmentation du sodium réabsorbé.

Il est bien évident que l'administration de DOCA, en intervenant uniquement par augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium et peut-être par un effet antagoniste des effets des hormones glucocorticoïdes, aggrave nettement le trouble de l'eau, en accentuant sa réabsorption, comme nous avons vu qu'elle aggravait la baisse de la filtration glomérulaire, malgré l'augmentation des volumes extracellulaires dûs à la réabsorption accrue de sodium et d'eau.

Il est permis alors de se demander si les effets antagonistes de la DOCA vis-à-vis des effets de la cortisone, ou plutôt le démasquement des effets de la DOC normalement inhibés par la cortisone, ne s'exercent pas :

- sur la filtration glomérulaire ;
- sur un rôle d'abaissement de la réabsorption de l'eau dû à la cortisone.

2) Figure n° 3 :

- L'osmolarité urinaire est plus élevée et s'élève au cours de la phase de dilution maxima au chiffre de 860 moSm / l.

- évidemment la clearance de l'eau libre reste constamment négative.

3) Figure n° 5 : On constate :

- une opsiurie qui reste extrêmement importante :

  220 ml en 5 heures sur 1 litre soit 22 % de l'eau administrée ;

- une élévation du chiffre de dilution maxima des urines à 640 moSm / 1. avec élévation du rapport osmolarité U/P minimum.

- une augmentation du pouvoir de concentration du rein ; osmolarité à 440 moSm / 1. en période de concentration avec augmentation du rapport osmolarité U/P.

Cette augmentation du pouvoir de concentration peut s'expliquer par l'augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium, donc par l'augmentation du sodium intravasculaire et du sodium dans la médullaire du rein. Il est probable que l'augmentation du sodium filtré qui se produit alors, augmente la teneur du sodium dans la partie la plus basse de l'anse de Henle et maintient la tonicité du tissu intersticiel médullaire à un chiffre plus élevé. L'élévation du sodium dans l'anse vasculaire entretient le fonctionnement amélioré du mécanisme du contre-courant.

TRAITEMENT PAR L'HYDROCORTISONE

1) Figure n° 4 : On constate :

- une augmentation de la diurèse hydrique, mais comparable à celle obtenue sous DOCA,

avec augmentation de l'excrétion du sodium, diminution de la réabsorption du sodium très légère à vrai dire ;

- Une augmentation de la clearance glomérulaire.

2) Figure n° 5 : On constate :

- une correction notable de l'opsiurie :

  500 ml éliminés en 5 heures sur 950 ml administrés, soit 52 %.

- une correction importante du pouvoir de dilution du rein, avec une osmolarité minimum des urines à 250 moSm / 1, et un abaissement net du rapport osmolarité U/P minimum.

- une amélioration du pouvoir de concentration du rein, avec osmolarité urinaire maximum à 600 moSm / 1. et élévation du rapport osmolarité U/P maximum.

- Enfin une clearance de l'eau libre positive, en période de dilution, à 0,3 ml / mn et une clearance de l'eau libre nettement négative en période d'antidiurèse à - 1 ml / mn.

L'action de la cortisone sur les mouvements de l'eau apparait évidente. Seule elle permet une clearance de l'eau libre positive et corrige donc l'intoxication par l'eau.

L'amélioration du pouvoir de concentration est probablement due à l'amélioration de la filtration glomérulaire, assurant une plus grande charge de sodium filtré, donc une augmentation de l'osmolarité de la médullaire du rein. Il est probable qu'un facteur dynamique intervient aussi par augmentation de la rapidité de passage du flux urinaire du glomérule au tube contourné distal, améliorant les conditions de fonctionnement du mécanisme de contre-courant. Peut-être y a-t-il aussi alors une diminution de la réabsorption proximale du sodium, due à cette rapidité accrue du flux urinaire et donc un enrichissement en sodium de la partie basse de l'anse de Henle.

Il faut cependant noter que l'osmolarité urinaire minimum est encore plus élevée que normalement, que l'osmolarité urinaire maximum est plus basse que normalement et que l'opsiurie existe toujours, bien qu'à un degré moindre. Remarquons cependant qu'un sujet témoin avait une osmolarité minimum à 91 moSm / l. mais par contre une osmolarité maximum à 408 moSm / l. car il continuait à éliminer de l'eau libre à la fin des 5 heures du test. Les chiffres de concentration maximum durant les 5 heures de la phase de dilution peuvent être évidemment beaucoup plus bas que plusieurs heures plus tard.

TRAITEMENT PAR L'HYDROCORTISONE ET LA DOCA

1) Figure n° 1 :

- pas de modification de la diurèse quotidienne ;

- augmentation du taux de réabsorption de l'eau à son chiffre le plus élevé, 99,20 %.

2) Figure n° 2 :

- cette fois le test de dilution - concentration est strictement comparable à celui d'un sujet normal.

- correction de l'opsiurie :

I.137 ml éliminés en 5 heures sur I.230, soit 92 %.

- augmentation de la diurèse hydrique sous charge en eau, évocatrice dans son allure et satisfaisante sur le plan quantitatif avec un maximum à + 8 ml / mn.

- un abaissement considérable de la réabsorption de l'eau à 80,20 % ; il est plus tardif que l'abaissement de la filtration glomérulaire et atteint son maximum alors que la clearance glomérulaire remonte déjà depuis une heure.

La réponse de la réabsorption de l'eau se fait de manière ample et brutale, contrairement à celle de la filtration glomérulaire dont les variations sont très progressives.

Est-ce un argument contre la théorie d'une action de la cortisone sur la réabsorption de l'eau ? Nous en reparlerons.

3) Figure n° 3 :

On constate cette fois un abaissement très important de l'osmolarité urinaire minimum qui atteint 80 moSm / l. comme chez les sujets témoins.

- La clearance de l'eau libre est positive et montre une réponse du même type que les réponses des sujets normaux, avec un maximum à + 6 ml / mn au bout de 3 heures.

4) Figure n° 5 :

- L'opsiurie est chez ce malade loin d'être convenablement corrigée :

540 ml éliminés en 5 heures sur I.000, soit 54 %

- La dilution maxima des urines n'est pas meilleure que sous hydrocortisone seule, 280 moSm / l, avec de même un maintien au même chiffre du rapport osmolarité U/P minimum.

- La concentration maxima des urines s'est encore améliorée, atteignant 850 moSm par litre, avec augmentation du rapport osmolarité U/P maximum.

- La clearance de l'eau libre est positive en période de diurèse maxima, mais à + 0,2 ml / mn seulement. Par contre, elle reste nettement négative en phase d'antidiurèse à - 1,2 ml / mn.

Au total, on constate une amélioration du pouvoir de concentration dont le chiffre maximum est semblable à ceux de deux de nos témoins ; mais le pouvoir de dilution est moins bon que sous hydrocortisone seule, l'opsiurie reste du même ordre et la clearance de l'eau libre est moins nettement positive. On a déjà vu auparavant que la clearance glomérulaire est aussi moins élevée que sous hydrocortisone seule.

Ces faits peuvent être expliqués par l'administration de DOCA, à doses peut-être un peu fortes qui, en augmentant la réabsorption du sodium augmente le fonctionnement du mécanisme du contre-courant, donc le pouvoir de concentration comme nous l'avons vu, mais qui abaisse la clearance glomérulaire comme nous l'avons aussi déjà vu, peut-être par effet antagoniste de l'action de l'hydrocortisone. En augmentant la réabsorption du sodium, elle entraine une réabsorption tubulaire distale de l'eau plus importante et diminue la quantité d'eau qui pourrait être excrétée du seul fait de l'hydrocortisone.

5) Figure n° 6 : On constate :

- une correction imparfaite de l'opsiurie :

  4I5 ml éliminés en 5 heures sur 800, soit 5I,8 %.

- une normalisation de la réponse diurétique, dans son allure et dans ses chiffres, atteignant 3,5 ml / mn.

- la réabsorption de l'eau baisse notablement au cours de l'épreuve, jusqu'à 97,50 %.

6) Figure n° 7 :

- la clearance de l'eau libre montre une réponse comparable à celle du sujet normal, positivité en période de dilution, négativité en période d'antidiurèse, mais les chiffres ne sont pas élevés comme chez le sujet normal, + 1,8 ml / mn au maximum et positivité durant 2 heures seulement. De même, le chiffre en antidiurèse a une valeur négative modérée - 0,6 ml / mn.

Les mêmes insuffisances de correction se remarquent comme dans les cas précédents :

- opsiurie imparfaitement corrigée ;

- phénomènes de dilution imparfaits aussi. Le rôle de la DOCA dans ces phénomènes apparait le plus vraisemblable. Ou bien l'hydrocortisone est donnée en quantité insuffisante pour les doses de DOCA administrées, ou bien les doses de DOCA sont trop élevées. Ceci pourrait être plus vraisemblable pour Mme Pe. où l'insuffisance surrénale n'était pas du type lésionnel, mais peut-être toxique par action néfaste de l'imidazole et chez qui le fonctionnement minéralocorticoïde était peut-être suffisant dans les conditions basales.

Ces phénomènes apparaitraient surtout en cas de déficience isolée ou primordiale des hormones glucocorticoïdes.

Un autre mécanisme est peut-être en cause :

- persistance d'une sécrétion exagérée d'hormone antidiurétique, entrainant une réabsorption anormale d'eau pendant la phase de dilution où normalement la sécrétion de l'ADH est bloquée. Du fait de l'ancienneté de l'hypervasopressinisme, il existerait malgré la présence de cortisone une sécrétion exagérée d'ADH expliquant le trouble de dilution. Le pouvoir de concentration serait lui aussi imparfait, car la réabsorption anormale d'eau diminue la tonicité du tissu médullaire intersticiel et donc le gradient auquel est soumis le liquide du tube collecteur durant la phase d'antidiurèse.

Quelles sont les connaissances actuelles sur le métabolisme de l'eau dans la maladie d'Addison.

Il est étudié depuis 1925, date à laquelle ROSENOW signale que chez l'addisonnien l'ingestion d'une grande quantité d'eau n'est pas suivie d'une augmentation de la diurèse. Déjà en 1897, SMITH avait publié une observation d'insuffisance surrénale grave avec oligo-anurie.

ROWTREE et SNELL en 1931, VICTORIA en 1935 retrouvent l'opsiurie décrite par ROSENOW. En 1941, ROBINSON, POWER et KEPLER en tiraient un test diagnostique de la maladie d'Addison, test qui fut simplifié ultérieurement par SOFFER et GABRILOVE.

En 1949 W.D. LOTSPEICH a montré que la diminution de la filtration glomérulaire ne pouvait seule expliquer le trouble du métabolisme de l'eau. Il a montré qu'il existait en outre une augmentation de la réabsorption tubulaire de l'eau non liée aux solutés. C'est ce que nous étudions sous le terme de réduction de la clearance de l'eau libre. D'ailleurs GAUNT montre en 1949 que le rétablissement à ses chiffres normaux de la filtration glomérulaire, par administration de sel et de cortexone ne corrige pas complètement le trouble du métabolisme de l'eau, en particulier l'impossibilité à excréter en un temps normal une surcharge en eau.

Ni la baisse du flux plasmatique rénal, ni la baisse de la filtration glomérulaire ne semblent en cause dans le mécanisme de l'opsiurie. Un mécanisme extrarénal est envisagé et c'est sur l'hormone antidiurétique que se concentrent les travaux ultérieurs.

BIRNIE en I950 envisage le premier la possibilité d'une sécrétion anormale d'ADH.

GAUNT en I956 parle d'un état d'hypervasopressinisme dans l'insuffisance surrénale.

Plusieurs possibilités se présentent :

I) présence d'un excès absolu ou relatif d'ADH

2) présence anormale d'une substance aux propriétés voisines de l'ADH

3) altération du métabolisme de l'ADH et des glucocorticoïdes

4) action antagoniste de l'ADH et de la cortisone

5) ou encore, trouble du métabolisme de l'eau au niveau du tubule distal, indépendant ou non du trouble de la filtration glomérulaire et intervenant sur les phénomènes de réabsorption de l'eau. Le cortisol pourrait peut-être physiologiquement inhiber la réabsorption de l'eau, comme pourraient le laisser suggérer certaines observations d'insuffisance surrénale survenant sur un diabète insipide

6) Enfin, en l'absence de cortisol, un facteur idiorénal pourrait se démasquer, facteur qui habituellement limiterait la réabsorption de l'eau.

Le rôle des glucocorticoïdes, en tout cas, est indispensable au fonctionnement physiologique du phénomène de dilution.

L'administration à doses suffisantes de DOCA ou d'aldostérone ne corrige pas les troubles du métabolisme de l'eau. Nous avons même vu, qu'en cas de surcharge en eau tout au moins, ils aggravent le trouble de la réabsorption de l'eau; ils accentuent la valeur négative de la clearance de l'eau libre en phase de diurèse maxima. Ils aggravent donc le trouble du phénomène de dilution.

Par contre, il a été démontré que I00 µg de glucocorticoïdes ou d'hormones à pouvoir glucocorticoïde marqué comme la 9α fluoroprednisolone ou la 9α fluorohydrocortisone corrigent partiellement ces troubles et que la cortisone les corrige totalement.

Le cortisol et la cortisone, les glucocorticoïdes de synthèse aussi corrigent la diminution du flux plasmatique rénal, la diminution de la filtration glomérulaire et les troubles du métabolisme de l'eau de la maladie d'Addison.

Quand ils sont injectés à doses suffisantes, par voie intraveineuse, ils corrigent totalement les troubles cités en 1 heure. Nous l'avons vérifié dans un cas d'insuffisance surrénale fonctionnelle, liée à une insuffisance cardiaque, après injection intraveineuse de solumédrol.

L'administration prolongée de doses pharmacologiques chez le sujet normal augmente au maximum la diurèse hydrique, sans augmenter habituellement la filtration glomérulaire, d'où encore l'hypothèse d'une action inhibitrice du cortisol sur la réabsorption de l'eau. Mais cette action peut aussi se faire par l'intermédiaire de l'ADH. On ne peut trancher avec certitude.

Le métabolisme anormal de l'ADH dans l'insuffisance surrénale a été invoqué de différentes manières :

1) balance directe homeostasique entre le cortisol et l'ADH, la présence de cortisol freinant la sécrétion d'ADH ;

2) diminution de la destruction de l'ADH, ou sensibilité rénale supprimée en l'absence de cortisol ;

3) régulation physiologique de la sécrétion d'ADH par la neurophypophyse controlée par le cortisol ;

On sait que le cortisol a des variations de sécrétion diurnes, atteignant un maximum dans la journée pour diminuer ensuite graduellement ; l'activité de l'ADH est maximum durant la nuit (antidiurèse) et minimum durant la journée.

BIRNIE a montré en 1952 que l'animal surrénalectomisé est plus sensible à l'action rénale de la vasopressine que l'animal normal - Chez l'homme, dans l'insuffisance antéhypophysaire avec insuffisance surrénale secondaire, la sensibilité à la vasopressine a été trouvée aussi extrêmement exagérée; ceci semblerait montrer que la vasopressine est normalement inactivée par les glucocorticoïdes ou que ceux-ci ont une action antagoniste de l'ADH.

BIRNIE a en effet montré que dans la surrénalectomie totale chez l'animal, la demi-vie de la vasopressine en circulation est le double de la normale et que le cortisol bloque partiellement ce phénomène.

GAUNT en 1956 a montré, mais avec des doses élevées de cortisol, que le cortisol inhibe partiellement, ou totalement avec des doses très fortes, les effets rénaux de la vasopressine. En fonctionnement physiologique, il est impossible de dire exactement quelle est la part de l'inhibition par le cortisol des effets de l'ADH.

CAVALIERO a montré en 1951 que la sécrétion corticosurrénale peut influencer le contenu en vasopressine du lobe postérieur de l'hypophyse. La surrénalectomie réduit les quantités d'hormone antidiurétique dans le lobe postérieur de l'hypophyse. Le CLNA, la cortexone et la cortisone rétablissent les conditions antérieures.

D'autres auteurs, LLOYD et OLFORD, GAUNT, GINSBURG ont apporté des travaux concluant dans le même sens. DINGMAN de 1954 à 1957 a apporté une série de travaux confirmant aussi ces vues.

Les centres hypothalamiques pourraient sécréter directement la vasopressine, sans stockage préalable dans la post - hypophyse. Des diabètes insipides peuvent ainsi montrer une réduction de la diurèse par injection de nicotine, qui agit sur la sécrétion de l'ADH, alors que le sérum salé hypertonique reste sans effet (action de libération). En administrant auparavant du cortisol ou de la cortisone on peut empêcher cet effet secrétoire de la nicotine de se produire, ce qui semble bien montrer que le cortisol et la cortisone peuvent contrôler la sécrétion d'ADH.

GILLS a récemment montré qu'il corrigeait totalement les troubles de la diurèse hydrique chez des malades atteints de maladie d'Addison, avec hyponatrémie, en augmentant le volume extracellulaire par administration de sérum salé isotonique, semblant ainsi montrer que la diminution du volume extracellulaire stimule la sécrétion d'ADH et qu' une réduction permanente du volume extracellulaire entretient un état d'hypervasopressinisme permanent.

NOWEWER et KLEEMAN ont apporté des travaux analogues. Ils augmentent de façon rapide ou prolongée de volume extracellulaire en administrant du sérum salé hypertonique ou isotonique, ou de la sérum-albumine isooncotique et corrigent alors les troubles de l'élimination de l'eau.

Bien que le rôle de l'ADH soit ainsi probable, il n'est sûrement pas seul en cause.

RAICZ en étudiant les effets de fortes doses de cortisol ou de cortisone sur la diurèse hydrique chez l'homme a envisagé une action de ces hormones se faisant, dans l'excrétion de l'eau libre, par une autre redistribution de la réabsorption des solutés, se faisant au niveau du tube contourné proximal ou au niveau du tube contourné distal, ou encore par altération de la perméabilité de l'épithélium tubulaire à l'eau.

KLEEMAN en comparant les effets de l'administration d'aminophyline qui améliore l'hémodynamique rénale et de diurétiques mercuriels qui diminuent la réabsorption des solutés, en même temps qu'il augmentait la filtration glomérulaire par le cortisol, a montré que le trouble de l'hémodynamique rénale et le défaut de la réabsorption tubulaire des solutés n'étaient pas responsables du trouble de la diurèse hydrique et que le cortisol inhibait la réabsorption de l'eau dans le segment de dilution du néphron.

L'étude des interactions entre le cortisol et l'ADH a été ensuite menée en produisant une antidiurèse par différents procédés, privation en eau, administration de sérum salé hypertonique, congestion des veines des extrêmités basses, injection de nicotine, toutes causes de libération de l'ADH, et en comparant ces études en présence ou en l'absence de cortisol.

Ces travaux ont conclu à l'absence d'action du cortisol sur la sécrétion, l'action ou l'inaction de l'ADH.

Enfin, des constatations cliniques se sont ajoutées à ces travaux; le cortisol peut diminuer de manière significative la diurèse maxima du diabète insipide.

A l'inverse, quand un diabète insipide voit se constituer une insuffisance antéhypophysaire, il voit en même temps se corriger sa diurèse maxima par insuffisance surrénale secondaire, comme cela a été constaté aussi par surrénalectomie dans un diabète insipide. Il suffit pour cela que l'hémodynamique rénale soit maintenue.

C'est peut-être sur ce point que se situe le problème du rôle de la cortisone comme freinateur de la sécrétion d'ADH ou du rôle direct de la cortisone sur le tubule rénal. En l'absence de cortisol, la filtration glomérulaire est basse; la réabsorption tubulaire proximale aboutit à délivrer une petite quantité de liquide tubulaire dans l'anse de Henle, très concentrée, d'où action de l'ADH, au niveau du tubule rénal; il s'ensuit une réabsorption exagérée d'eau dans le tubule rénal. Nous avons vu que l'administration de DOCA aggravait les phénomènes de dilution améliorés par l'hydrocortisone, en augmentant la réabsorption du sodium et en améliorant les mécanismes du phénomène du contre-courant. Ces phénomènes n'ayant pas lieu chez le sujet normal, il faut bien ou supposer un surdosage en DOCA, comme nous l'avons déjà dit, (pourtant on n'observe pas de signes cliniques d'une rétention excessive de sodium), ou une action antagoniste de la DOC et du cortisol, ou encore envisager une sécrétion continue d'ADH par suite de l'ancienneté de l'exagération de sécrétion de cette hormone.

Ceci expliquerait, comme nous l'avons déjà dit, la correction imparfaite du pouvoir de concentration de l'addisonnien traité par l'hydrocortisone et la DOC, car il existerait une réabsorption anormale d'eau, diluant le milieu intersticiel médullaire et abaissant le gradient d'hypertonicité et expliquerait la correction imparfaite du pouvoir de dilution car l'ADH ne serait jamais totalement absente du tubule rénal (même en phase de diurèse maxima).

Finalement on pourrait envisager :

1) l'action du cortisol, de la cortisone et des hormones glucocorticoïdes synthétiques sur l'hémodynamique rénale et la filtration glomérulaire.

2) l'action de l'ADH au niveau du tubule rénal, perturbant le phénomène du contre-courant et restant sécrétée de façon anormale même en présence de cortisol.

3) une action inhibitrice du cortisol sur la réabsorption de l'eau sur un segment peut-être très localisé du tubule distal.

Il est certain, en tout cas, qu'une réduction de la filtration glomérulaire, durant une diurèse en eau maxima soutenue chez le sujet normal, ou durant une diurèse en eau maxima dans le diabète insipide, entraine une réduction de la diurèse hydrique, une baisse de la clearance de l'eau libre et une diminution de l'hypotonicité des urines. Et pourtant le cortisol est dans ces cas physiologiquement présent. Le rôle de l'ADH reste donc certain et il est possible que dans la maladie d'Addison, l'ADH agisse sur des mouvements d'eau comme une commande mais que l'amplitude des mouvements soit dûe à la cortisone.

Nous avons constaté dans nos études chez des sujets normaux que l'ingestion d'une charge en eau entrainait une augmentation progressive de la filtration glomérulaire, puis une diminution, avec diminution rapide de la réabsorption de l'eau et diminution de la réabsorption du sodium. L'augmentation de la filtration glomérulaire peut s'expliquer par le départ à un chiffre bas (après une nuit de privation d'eau) et par la simple augmentation du volume extracellulaire du fait de l'ingestion d'eau. On pourrait n'envisager aucune intervention hormonale, encore que dans ces hyponatrémies relatives consécutives à un apport en eau, un rôle de l'aldostérone sur la filtration glomérulaire puisse être envisagé.

La baisse de la réabsorption de l'eau est probablement commandée par l'arrêt de sécrétion de l'ADH, déterminé par l'hypotonie du milieu extracellulaire.

On peut cependant se demander si une sécrétion accrue de cortisol n'est pas en cause, déterminant l'augmentation de la filtration glomérulaire et la diminution de la réabsorption de l'eau.

La baisse de la réabsorption du sodium est plus difficile à expliquer. Chez un des témoins (figure n° I9) le taux de réabsorption du sodium ne varie pratiquement pas au cours de la phase de dilution. Seule la figure n° I8 montre une baisse franche de la réabsorption du sodium, exactement comparable à la baisse de la réabsorption de l'eau. La figure n° I7 montre un taux de réabsorption du sodium s'abaissant progressivement, beaucoup plus lentement que la réabsorption de l'eau et remontant lentement à ses chiffres de départ, bien après la correction de la réabsorption de l'eau.

Le rôle d'entrainement de la réabsorption de l'eau sur la réabsorption du sodium est probable et une baisse de sa réabsorption entraine une baisse de la réabsorption du sodium. Mais les figures n° I7 et I9 suggèrent une indépendance de la réabsorption du sodium.

Est-ce la diminution de la réabsorption de l'eau qui, en augmentant le volume du liquide tubulaire, met en contact de plus en plus court ce liquide tubulaire avec les cellules de l'épithélium tubulaire et limite ainsi la réabsorption du sodium, ou est-ce une inhibition de l'aldostérone, dont le délai d'action est long, comme on le sait, par la sécrétion de cortisol ? Il est impossible avec ces seules données de donner une explication de la baisse de la réabsorption du sodium sous charge en eau.

Au cours de la maladie d'Addison non traitée, nous avons vu que c'est le phénomène de dilution qui est touché avant tout et que le trouble du phénomène de concentration dépend avant tout de l'inversion du rythme nycthéméral habituel, c'est-à-dire de l'élimination nocturne de l'eau ingérée pendant la journée.

Cependant après traitement, le phénomène de dilution n'est pas encore satisfaisant et le phénomène de concentration n'est pas non plus complètement normal:

- soit que la réabsorption de l'eau soit encore anormale et que la dilution du milieu intersticiel médullaire qu'elle entraine abaisse le gradient d'hypertonicité ; mais alors c'est qu'il y a une sécrétion continue exagérée d'ADH, même en phase de diurèse maxima, et les conditions de diurèse sont celles d'une diurèse osmotique. Ce n'est pas impossible. On sait qu'une hyperhydratation prolongée très longtemps chez un sujet normal (potomanies purement psychiques) entraine un trouble de son pouvoir de concentration très longtemps irréversible ,

- soit qu'il y ait une réabsorption d'eau et de sodium accrue dans le tube proximal, diminuant la tonicité du liquide tubulaire de la partie basse de l'anse de Henle, donc l'efficacité du mécanisme du contre-courant.

Il faut remarquer aussi que la réabsorption de l'eau revenant rapidement à son niveau antérieur alors que le plus souvent la réabsorption du sodium est encore basse, la tonicité du liquide tubulaire augmente et abaisse l'hypotonie finale de l'urine.

Dans la maladie d'Addison non traitée, et en poussée d'insuffisance surrénale aiguë, un autre phénomène intervient, c'est la mise au repos d'un certain nombre de néphrons. Il en résulte une relative diurèse osmotique dans les néphrons restants et une diminution de la dilution maxima des urines.

Quels sont les autres facteurs intervenant dans les troubles du métabolisme de l'eau de l'insuffisance surrénale ?

1) le régime :

On sait en effet que l'augmentation de la ration protéique augmente l'osmolarité urinaire et la valeur négative maximum de la clearance de l'eau libre (Tm CH_2O).

Ce sont probablement les variations de l'excrétion de l'urée qui conditionnent cette action sur l'osmolarité urinaire. Il a été démontré en effet que l'augmentation de l'excrétion de l'urée améliore le mécanisme de concentration. Par microponctions et des analyses du tissu médullaire chez l'animal privé d'eau, on a montré de façon évidente que l'urée se trouve en concentration égale, élevée, dans l'urine, le fond de l'anse vasculaire et dans le tissu intersticiel de la médullaire.

L'urée suit les mouvements de l'eau dans les cellules du tube collecteur, en obéissant au même gradient.

On a vu, chez un de nos malades, figure n° 5, que la DOCA entraine une augmentation de clearance de l'urée, l'hydrocortisone une augmentation encore plus forte et l'hydrocortisone avec la DOCA une valeur encore plus élevée. Ces valeurs différentes semblent bien liées à l'amélioration du phénomène de concentration.

Par ailleurs, l'urée elle-même augmente l'hypertonicité du milieu intersticiel médullaire et augmente les possibilités de concentration maxima du tubule.

La teneur en protéines du régime ou le chiffre d'urée formée ne semblent pas avoir d'action sur la capacité de dilution maxima du tubule rénal, sans un effet sur l'excrétion des solutés.

2) l'hydratation :

Une hyperhydratation prolongée perturbe le mécanisme de concentration maxima du rein, tandis que la déshydratation prolongée l'augmente.

En clinique, on constate que des sujets qui présentent une polydipsie chronique ont une altération de leur pouvoir de concentration avec diminution de la valeur négative maximum de la clearance de l'eau libre (Tm CH_2^0), avec ainsi diminution de l'osmolarité urinaire maximum.

La même anomalie durant plusieurs mois ou plusieurs années trouble de façon marquée le pouvoir de concentration du rein. Celui-ci ne produit plus que des urines isoosmotiques. Ces sujets sont capables de produire une diurèse en eau maxima et ils répondent à l'administration de vasopressine exogène avec production d'une urine isotonique. Ils présentent donc une imperméabilité relative du tube collecteur à l'eau, au maximum de la présence de l'ADH.

Voici encore un exemple de la continuation spontanée d'un trouble fonctionnel du tubule rénal, comme nous l'avons envisagé dans l'explication de la correction imparfaite du trouble de dilution et de concentration de l'addisonnien traité.

3) Réabsorption du sodium dans l'anse de Henle :

L'altération de la réabsorption active de sodium dans la branche ascendante de l'anse de Henle trouble la possibilité de produire une urine concentrée au maximum.

Des phénomènes physiologiques ou pathologiques peuvent réduire de façon marquée la réabsorption du sodium dans ce segment et son addition dans le milieu intersticiel médullaire, entrainant une baisse de l'hypertonicité de ce milieu. Elle peut être majorée par une réabsorption anormale de l'eau. On sait, en clinique, que des sujets en état de deshydratation, due à une privation d'eau et de sel, continuent au maximum de leur oligurie, à produire des urines relativement hypotoniques. Ce phénomène est sans doute dû à la diminution du sodium dans le milieu intersticiel médullaire.

Nous avons souvent invoqué un trouble du phénomène du contre-courant pour expliquer les troubles de dilution et de concentration maxima de l'addisonnien et (figure n° 5) pour expliquer l'aggravation du trouble de la dilution sous DOCA. Cette intervention du phénomène du contre-courant rend probable une action primordiale des minéralocorticoïdes au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle.

Finalement à propos du trouble du métabolisme de l'eau de la maladie d'Addison, on peut dire qu'il consiste en une opsiurie et plus précisément en l'absence totale d'élimination d'eau libre au cours d'une diurèse maxima provoquée par une ingestion massive d'eau.

Il existe une réabsorption anormale de l'eau due, soit à un excès d'ADH, à un état d'hypervasopressinisme, soit à la simple absence de cortisol, soit à ces deux facteurs associés. Le trouble du phénomène de dilution est donc le plus caractéristique.

Il existe en outre un trouble du phénomène de concentration, dû à l'insuffisance de concentration du milieu intersticiel médullaire, consécutive au défaut de réabsorption du sodium et à la réabsorption anormale d'eau.

L'hydrocortisone corrige le mieux les troubles du métabolisme de l'eau, mais l'amélioration du phénomène de concentration, donc de la tonicité du milieu intersticiel médullaire, nécessite l'adjonction de DOCA et c'est le traitement à la fois minéralo et glucocorticoïde qui corrige le plus parfaitement les phénomènes de dilution et de concentration et les troubles de la clearance de l'eau libre sous charge en eau.

La production d'une urine hypertonique durant le maintien d'une charge en eau, malgré le traitement corticoïde suggère ou bien la persistance d'un état d'hypervasopressinisme ou bien une action antagoniste de la DOCA sur la cortisone trop importante. Chez l'homme, le rôle de l'ADH n'a jamais pû être démontré de façon évidente.

En plus des constatations d'absence de délai dans l'inactivation de l'ADH exogène administrée à des sujets addisonniens, d'absence d'action de l'ingestion d'alcool sur le trouble de l'élimination de l'eau et des constatations cliniques de diabète insipide avec insuffisance antéhypophysaire secondaire, le fait que l'administration d'hydrocortisone durant la diurèse en eau maxima (absence totale d'ADH) diminue le flux urinaire et l'hypotonie maximum des urines, sans grande modification de l'hémodynamique rénale, semble donner aux glucocorticoïdes le rôle primordial dans l'augmentation de la filtration glomérulaire, la baisse de la réabsorption de l'eau et peut-être même la baisse de la réabsorption du sodium après une surcharge en eau.

INSUFFISANCE SURRENALE SECONDAIRE

Mouvements des électrolytes et de l'eau :

1) Figure n° I2 :

Chez ce malade, avant tout traitement, on constate :

- une réponse diurétique sous surcharge en eau comparable à celle du sujet normal, dans son allure et même dans son ampleur. Cependant, ses chiffres les plus élevés restent plus bas que ceux du sujet normal.

- une réponse de diurèse sodique exactement comparable à celle du sujet normal, c'est-à-dire une augmentation progressive, notable, de l'excrétion du sodium sous charge en eau.

- le taux de réabsorption du sodium décroit rapidement sous charge en eau et remonte ensuite progressivement.

- la réabsorption de l'eau décroit aussi rapidement jusqu'au chiffre de 96,20 % et revient ensuite progressivement à ses chiffres de départ. Il faut noter néanmoins que ce chiffre de 96,20 % est bien plus élevé que celui d'un sujet normal (80 % chez un de nos témoins, figure n° I8).

- la clearance de la créatinine endogène augmente très progressivement et baisse ensuite pour finalement revenir à ses chiffres normaux en fin d'épreuve. C'est une réponse comparable à celle d'un sujet normal, mais elle est plus lente et moins ample.

2) Figure n° I3 :

- la clearance de l'eau libre est constamment négative. Une heure après le début du test, elle avoisine 0 , c'est-à-dire qu'alors il n'y a plus d'eau libre réabsorbée dans le tubule distal, mais il n'y a pas non plus d'eau libre excrétée. L'eau réabsorbée est uniquement l'eau qui accompagne les solutés réabsorbés. Ce sont les conditions d'une diurèse osmotique.

- on peut dire que le fonctionnement antidiurétique est en jeu, mais qu'il est extrêmement limité dans son ampleur. Et cette limitation est due à l'absence de cortisol.

- en antidiurèse, la clearance de l'eau libre est négative, mais le maximum de valeur négative (Tm CH_2O) est à - 0,5 ml / mn, c'est-à-dire qu'il est plus élevé que chez la plupart des sujets normaux, parce que l'insuffisant antéhypophysaire, comme l'addisonnien, élimine alors l'eau libre ingérée le matin.

- Enfin, il existe une opsiurie notable (figure n° I2) :

641 ml d'eau éliminés en 5 heures sur I.340 ml absorbés, soit 47,8 %.

C'est une opsiurie moins importante que celle des addisonniens, mais cependant elle est très notable.

Finalement l'anomalie la plus frappante de ce malade est le trouble du métabolisme de l'eau, opsiurie de l'ordre de 48 %, absence totale d'excrétion d'eau libre en phase de diurèse maxima.

Le métabolisme des électrolytes ne semble pas gravement perturbé ; on constate sous charge en eau, une augmentation de la diurèse sodique, correspondant à la diminution de la réabsorption du sodium.

Néanmoins, les études basales montrent (figure n° 11) un trouble important du métabolisme des électrolytes, car l'excrétion du sodium est élevée. Sous traitement par l'hydrocortisone, on observe des chiffres variant entre 200 et 250 mEq / jour. Il est vrai que l'hydrocortisone, augmentant la filtration glomérulaire augmente la charge de sodium filtré et finalement la quantité de sodium éliminé, puisque la réabsorption reste la même. Des mesures espacées faites avant tout traitement chez ce malade avaient montré une natriurèse quotidienne élevée, aux environs de 250 mEq / jour.

Une insuffisance minéralocorticoïde apparait donc manifeste d'après les bilans quotidiens ; ceci montre en plus que les variations de la diurèse sodique sous charge en eau sont une conséquence du métabolisme de l'eau, comme nous l'avons déjà vu pour nos sujets témoins et nos addisonniens, et donc que les variations de la réabsorption du sodium sont une conséquence, au moins partielle, des variations des mouvements de l'eau donc des glucocorticoïdes.

Cette insuffisance minéralocorticoïde n'apparait que dans l'équilibre quotidien de l'insuffisance antéhypophysaire. Dans les phénomènes d'adaptation aux stress et devant le seul test de la surcharge en eau, le rôle du cortisol est beaucoup plus important. L'intoxication par l'eau est le trouble le plus grave et le plus urgent à traiter dans l'insuffisance antéhypophysaire en poussée de décompensation, comme dans l'insuffisance surrénale aiguë.

Le même problème se pose comme dans la maladie d'Addison.

Le trouble du métabolisme de l'eau est-il lié à la seule déficience en cortisol, ou un état d'hypervasopressinisme intervient-il en l'absence de cortisol ?

Nous ne pouvons pas répondre avec certitude à cette question. Toutefois, remarquons que la clearance de l'eau libre, de négative qu'elle était au début du test de surcharge en eau, avoisine zéro au bout d'une heure. Dans ce cas, il n'y a plus d'eau libre réabsorbée. On peut supposer que le phénomène de blocage de l'ADH ayant joué, la diminution de la valeur négative de la clearance de l'eau libre a été la conséquence de ce blocage. La libération d'eau libre, absente ici, serait normalement le fait du cortisol, par abaissement de la réabsorption de l'eau au niveau de la branche descendante de l'anse de Henle. A cette hypothèse vient s'ajouter l'argument que l'ADH ne joue qu'un rôle facilitateur sur la réabsorption de l'eau, qui se fait finalement en fonction des mouvements des électrolytes.

TRAITEMENT PAR L'HYDROCORTISONE ET LA DOCA

1) Nous avons vu (figure n° 11) que le traitement par l'hydrocortisone entraine une augmentation de la diurèse sodique. Comme chez l'addisonnien, l'augmentation de la filtration glomérulaire, sans augmentation de la réabsorption du sodium, augmente l'excrétion du sodium.

L'administration de Percortène est marquée par une diminution de la diurèse sodique, probablement par augmentation de la réabsorption du sodium.

Un effet paradoxal de l'administration d'aldostérone est à noter ; alors que le malade était encore sous l'effet du Percortène, l'administration d'aldostérone pendant 4 jours entraina une augmentation importante de l'excrétion du sodium, de 250 mEq par jour en moyenne à 350 mEq par jour. Les mouvements du potassium sont restés parallèles à ceux du sodium, augmentant et diminuant selon le même aspect. Cette augmentation de l'excrétion du sodium est difficilement explicable, augmentation de la filtration glomérulaire par suite de l'expansion du volume extracellulaire, action directe sur le processus de filtration glomérulaire commandée par le potassium.

2) Figure n° I2 :

Sous traitement par l'hydrocortisone et la DOCA, on constate :

- une augmentation de la grandeur de la réponse de la diurèse hydrique sous charge en eau ;

- une augmentation notable de la grandeur de l'excrétion du sodium ;

- une diminution beaucoup plus marquée du taux de réabsorption du sodium, à 93,50 % c'est-à-dire à un chiffre plus bas même que chez le sujet normal ;

- une diminution du taux de réabsorption de l'eau, jusqu'à 9I,80 %, c'est-à-dire jusqu'à un chiffre normal;

- une augmentation rapide de la clearance glomérulaire, suivie d'une baisse rapide, mais la courbe est difficilement utilisable car le chiffre maximum de I50 ml / mn est seul au milieu d'une série de chiffres de plus en plus bas.

3) Figure n° I3 : On constate :

- Une correction partielle de la clearance de l'eau libre, qui devient positive en phase de dilution maximum, mais qui ne dépasse pas cependant + I,7 ml / mn. (sa positivité tardive, au cours du test, est due au fait que l'hydrocortisone a été administrée avec retard).

- l'opsiurie est aussi moins marquée : 993 ml éliminés en 5 heures sur I.300 ml ingérés soit 76 % . Le trouble du métabolisme de l'eau apparait corrigé sous l'effet de l'hydrocortisone, mais avec des réserves ; l'opsiurie reste de l'ordre de 76 %, la clearance de l'eau libre n'est pas longtemps positive, ni très élevée, et sa valeur négative maximum en phase d'antidiurèse (Tm CH_2O) est de - 0,2 ml / mn, alors qu'elle était de - 0,5 ml / mn avant traitement, montrant bien que le sujet élimine de l'eau libre avec retard.

Un hypervasopressinisme, se maintenant en partie sous traitement, peut être invoqué comme dans la maladie d'Addison, de même que dans les états de déshydratation chronique le sujet perd sa faculté de diluer au maximum ses urines. Une carence en cortisone est peu vraisemblable chez ce malade, dont l'amélioration clinique est par ailleurs excellente.

Enfin, on peut admettre aussi que le traitement minéralocorticoïde étant insuffisant (on a vu que la diurèse sodique, même sous percortène, restait élevée, aux environs de 200 mEq / jour, figure n° I8), la réduction de réabsorption du sodium, jointe à une réabsorption de l'eau maintenant satisfaisante, limite tout de même la réabsorption d'eau libre, puisqu'il faut de l'eau pour éliminer les solutés.

- Quelles sont par ailleurs les connaissances actuelles sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance antéhypophysaire ?

1) Excrétion du sodium :

Alors que l'antéhypophyse contrôle de façon certaine la sécrétion de cortisol, il était à peu près admis classiquement qu'elle ne contrôlait pas la sécrétion d'aldostérone. L'ablation de l'hypophyse ne diminue pas l'aldostéronurie. Et pourtant il est probable qu'il existe un centre de contrôle dans le diencéphale.

Des hypophysectomies et des observations chez l'homme ont permis récemment à certains auteurs de montrer une perte de la capacité d'excréter le sodium dans les urines, en régime libre en sel, contrairement aux sujets surrénalectomisés (nous avons vu que dans la maladie d'Addison, sous traitement permanent par la cortisone, on continue à voir des éliminations diurnes fluctuantes de sodium, en réponse à diverses stimulations, qui font intervenir la sécrétion d'aldostérone : position debout, lever, déshydratation).

On sait que les insuffisances hypophysaires ont tendance à développer une hyponatrémie, spécialement après stress chirurgical ; mais le trouble du métabolisme de l'eau est ici primordial, comme dans la maladie d'Addison.

La rétention d'eau est beaucoup plus en cause que la fuite rénale de sodium, sauf peut-être dans les cas où l'hypophysectomie est tellement ancienne qu'elle a entrainé une atrophie de la corticosurrénale avec alors diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Certains auteurs, dans cette hypothèse d'un centre cérébral contrôlant la sécrétion d'aldostérone, ont même envisagé le rôle du système nerveux central, contrôlant le flux sanguin rénal et la diminution de la filtration glomérulaire, mais ceci parait très peu vraisemblable.

Des travaux extrêmement intéressants ont été faits chez des sujets normaux et éclairent le mécanisme de l'augmentation de la filtration glomérulaire et de l'abaissement du taux de réabsorption du sodium, et peuvent expliquer cet abaissement de la réabsorption du sodium sous surcharge en eau chez nos malades.

Chez un sujet normal, l'administration de fortes doses, il faut dire d'ailleurs qu'il s'agit de doses supraphysiologiques, de vasopressine exogène entraine une baisse de la diurèse, une augmentation du poids, une baisse du sodium sanguin.

L'augmentation du volume extracellulaire (par réabsorption accrue d'eau) s'accompagne cependant d'une élimination urinaire importante de sodium. Donc malgré l'hyponatrémie, la diurèse sodique est élevée. Or, on constate une augmentation de la filtration glomérulaire et on suppose qu'il apparait une diminution de sécrétion des hormones corticosurrénales. L'administration d'hormones rétentrices de sodium corrige ces troubles. Dans ce cas l'eau réabsorbée passe dans les cellules pour maintenir l'équilibre osmotique.

(Voir figure N° 22).

- cliniquement, on connait de telles hyponatrémies chez des cirrhotiques avec ascite par ingestion trop abondante d'eau après une paracentèse abdominale. L'eau apportée réalise une dilution du sodium restant. De même, les insuffisances cardiaques avec oedèmes présentent facilement une hyponatrémie.

On connait aussi cliniquement, depuis longtemps, la persistance d'éliminations importantes du sodium même en cas d'hyponatrémie, dans certains accidents cérébraux, dans des encéphalites, dans des méningites tuberculeuses, de même en pathologie pulmonaire. Dans ces cas, on suppose qu'il y a une libération importante d'hormone antidiurètique. Une restriction en eau peut, dans ces cas, corriger au moins partiellement l'hyponatrémie.

Une déplétion en potassium pourrait être aussi invoquée dans le mécanisme de cette hyponatrémie, par entrée du sodium et de l'eau dans les cellules.

Les études du métabolisme de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance antéhypophysaire sont compliquées du fait que ces insuffisances hypophysaires ne sont pas toutes les mêmes.

Dans l'insuffisance hypophysaire intervient, en effet, outre l'insuffisance surrénale, le rôle de l'insuffisance thyroïdienne, génitale et de l'hormone somatotrope.

Dans tous les cas, cependant, existe une diminution du flux sanguin rénal comparable exactement à celle de l'insuffisance surrénale primitive. Il existe de même une diminution de la filtration glomérulaire.

Habituellement, le trouble du métabolisme de l'eau est primordial ; il n'y a aucun trouble du métabolisme minéral, en particulier du sodium et du potassium ; même sous traitement par les glucocorticoïdes , l'insuffisant hypophysaire conserve son sodium, même s'il est sous régime pauvre en sodium.

Nous avons vu que ce n'est pas le cas de notre malade qui sous hydrocortisone élimine de grandes quantités de sodium. De même, son bilan sodique avant tout traitement était négatif. Il est possible que chez lui, l'ancienneté de la maladie ait entrainé une atrophie de la surrénale, avec diminution de la sécrétion de l'aldostérone. Mais on peut se demander alors pourquoi l'adjonction d'aldostérone à son traitement ne corrige pas cette fuite sodique. Néanmoins, les minéralocorticoïdes ne sont pas sans effet chez lui, puisque l'administration de Percortène réduit notablement son excrétion sodique.

A l'inverse, il a été remarqué que des traitements prolongés par les glucocorticoïdes ou l'ACTH permettent une amélioration de la capacité de garder le sodium, par effet trophique sur la surrénale plutôt que par action directe sur la sécrétion d'aldostérone.

Le métabolisme du potassium est habituellement normal, mais la fuite du sodium peut entrainer une baisse du potassium.

Effets extra-rénaux :

Il existe des effets extrarénaux des mouvements des électrolytes et de l'eau dans l'insuffisance antéhypophysaire. Nous ne faisons que les citer car ils sont les mêmes que ceux que nous avons décrits dans l'insuffisance surrénale primitive.

Dans notre cas personnel, il est certain que le début de la maladie est ancien, car les premiers accidents cliniques datent de près de IO ans, car les lésions histologiques testiculaires sont déjà au stade de fibrose, car enfin les I7 OH sont bas et ne répondent que lentement aux stimulations répétées par l'ACTH. Ceci correspond bien chez ce malade au trouble de l'excrétion du sodium qui n'existe pas habituellement dans les insuffisances hypophysaires.

Cependant, chez lui, le trouble de l'eau apparait fondamental, car on constate une nette amélioration de l'opsiurie et de la diurèse hydrique sous l'effet de l'hydrocortisone, et surtout parce que la clearance de l'eau libre devient alors positive.

Nous avons vu que chez ce malade, le problème de l'hypervasopressinisme ou d'une action de la cortisone seule sur le métabolisme de l'eau n'était pas résolu. La baisse de la réabsorption du sodium sous surcharge en eau, extrêmement accentuée sous hydrocortisone, pose le problème de l'éventuel contrôle de l'aldostérone par l'antéhypophyse contrôle rapide qui serait bloqué, laissant seulement l'action lente, indépendante de l'hypophyse, ou le problème du rôle de l'ADH sur la réabsorption du sodium.

Que nous apportent les travaux déjà nombreux sur le contrôle des Hormones corticosurrénaliennes et en particulier de l'Aldostérone ?

Malgré les expériences et les constatations cliniques après hypophysectomies, administrations prolongées d'ACTH, insuffisances hypophysaires, trouvant une aldostéronurie toujours normale, certains auteurs ont incriminé un contrôle antéhypophysaire de la sécrétion de l'aldostérone.

LIDDLE, sous stimulation par l'ACTH, trouve une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, mais AXELRAD ne confirme pas ces résultats.

CRABBE a aussi envisagé un effet de stimulation de l'ACTH sur la sécrétion d'aldostérone.

Stimulus de la sécrétion d'aldostérone :

La contraction du volume extracellulaire, avec ou sans modification du volume intracellulaire est un stimulus certain de la sécrétion d'aldostérone.

BARRTTER a montré que la déplétion en sodium est un des facteurs primordiaux de la contraction du volume extracellulaire ; mais cependant la sécrétion d'aldostérone est indépendante du taux de sodium plasmatique et du volume d'eau extracellulaire.

L'expansion du volume extracellulaire entraine une réduction de la sécrétion d'aldostérone.

De même une expansion du volume intravasculaire, associée à une contraction du volume extracellulaire entraine une chute de la production d'aldostérone.

L'augmentation du régime en potassium, surtout quand elle est associée à une diminution du régime en sodium, entraine aussi une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, probablement par augmentation de la concentration en potassium de la glande surrénale. Inversement, une restriction de la ration en potassium amène une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Mais il existe d'autres constatations apparemment contradictoires. Dans l'insuffisance cardiaque congestive il y a une augmentation de la production d'aldostérone et pourtant le volume intravasculaire est augmenté.

La constriction de la veine cave inférieure dans son segment sus diaphragmatique est aussi un stimulus de sécrétion de l'aldostérone. Le retour au chiffre normal de sécrétion ne se fait qu'au bout de 90 minutes.

Si on fait alors une section du nerf pneumogastrique, la même augmentation de sécrétion d'aldostérone apparait, mais on n'observe plus alors de retour à la normale. La section du pneumogastrique seule n'a aucun effet sur la sécrétion d'aldostérone ; donc le pneumogastrique n'a qu'un effet inhibiteur, n'agissant qu'en cas d'hyperproduction d'aldostérone.

La constriction de l'artère carotide est un autre stimulus de la sécrétion de l'aldostérone. L'énervation de l'anastomose artérielle thyroïde-carotide, prévient l'effet de la constriction de la carotide, montrant bien que des stimulus nerveux peuvent entrainer une sécrétion d'aldostérone, qui est ensuite controlée par le nerf pneumogastrique. L'importance des centres barorécepteurs artériels a été montrée par CARPENTER, par la preuve que l'énervation du corpuscule artériel carotidien fait disparaitre l'hyperaldostéronisme expérimental.

L'augmentation de pression dans le ventricule gauche entrainerait aussi une sécrétion d'aldostérone et expliquerait l'hyperaldostéronisme de l'insuffisance cardiaque congestive.

Le stimulus direct de sécrétion de l'aldostérone est humoral, comme le montrent des expériences de circulation croisée faites sur des chiens présentant un hyperaldostéronisme. De plus, une autotransplantation de surrénale secrète de l'aldostérone en réponse à une réduction de la ration sodique.

FARRELL a découvert aussi un centre de contrôle placé dans le diencéphale dorsal, dont la destruction est suivie d'un abaissement de la sécrétion d'aldostérone.

La destruction de la glande pinéale, enfin, abaisse la sécrétion d'aldostérone. L'administration d'extraits pinéaux l'augmente. Et pourtant la glande pinéale est calcifiée chez 50 % des sujets de plus de 40 ans.

Au total , une source intracérébrale d'une hormone stimulant la sécrétion d'aldostérone apparait probable.

Envisageons maintenant le rôle du rein : DAVIS, MULROW et GARRONG ont montré indépendamment les uns des autres que l'augmentation de la sécrétion d'aldostérone obtenue après saignée chez des chiens hypophysectomisés était prévenue par néphrectomie bilatérale.

L'administration d'extraits de reins ou de rénine entraine une rapide sécrétion d'aldostérone.

MULROW et GARRONG ont montré qu'un principe ressemblant à l'angiotensine ou rénine stimule la sécrétion d'aldostérone chez le chien néphrectomisé et hypophysectomisé.

BIRON et ses collaborateurs ont montré que l'administration d'angiotensine chez l'homme normal augmente de façon significative la sécrétion d'aldostérone.

Enfin ROMANI a montré en 1962 que chez le rat l'hypertensine II exerce un effet de stimulation sur la zône glomérulée tant chez l'animal normal que chez l'animal néphrectomisé.

Ces études suggèrent que la rénine ou l'angiotensine sont commandées par un agent humoral qui régularise la sécrétion d'aldostérone.

Il est probable que la rénine est produite par l'appareil juxta-glomérulaire de l'artériole rénale afférente, commandé par un centre régularisant le volume sanguin (TOBIAN I960).

Ces travaux montrent donc la possibilité d'une commande centrale, diencéphalique, de la sécrétion d'aldostérone , le rôle des centres barocepteurs artériels et des variations de tonus artériel sur cette sécrétion et le rôle de l'appareil juxta -glomérulaire de l'artériole rénale afférente.

Nous pensons que c'est peut-être par cette action rapide du tonus de l'artériole rénale afférente que s'explique la baisse de la filtration glomérulaire que nous avons observée chez nos addisonniens traités par la seule DOCA et les mouvements rapides du sodium observés dans notre insuffisance hypophysaire sous surcharge en eau.

Mais la rapidité des réponses des mouvements du sodium que nous avons observées sous surcharge en eau n'est pas en faveur du rôle de l'aldostérone. En effet, ROSENBAUM étudiant chez des addisonniens, avec et sans traitement, les éliminations de sodium et d'eau a constaté que le passage en position allongée ou l'échauffement des veines des extrêmités entrainaient une diminution de l'excrétion du sodium. BARGER en injectant de l'aldostérone dans l'artère rénale chez des chiens normaux trouve une diminution de l'excrétion du sodium et une augmentation de l'excrétion du potassium après un délai d' une heure seulement. Chez des chiens surrénalectomisés, la rétention de sodium apparait aussi au bout d'une heure. Chez des sujets avec maladie d'Addison, l'aldostérone modifie l'excrétion du sodium et du potassium après presque 2 heures de délai.

Ceci montre bien que les variations rapides d'excrétion de sodium sont indépendantes des variations des sécrétions de l'aldostérone, à moins d'un effet direct et rapide de l'aldostérone sur la filtration glomérulaire par l'intermédiaire des variations du tonus de l'artériole rénale afférente.

Les mouvements du sodium sont probablement commandés en partie par les variations des mouvements de l'eau et ne peuvent donc pas être dissociés de la sécrétion des glucocorticoïdes.

Les effets antagonistes des hormones corticosurrénales sont aussi à considérer dans ces mouvements.

Dans l'insuffisance hypophysaire l'hyponatrémie dûe à la suppression du sel et à une surcharge en eau peut être prévenue par l'administration de glucocorticoïdes ou par restriction de l'eau pendant la période de restriction de sel.

LANTHIER et GRIGNON avec la prednisone, corticoïde sans grand effet de rétention de sodium, d'autres auteurs avec la 6 méthylprednisolone, au pouvoir minéralotrope encore plus faible, ont confirmé ces vues.

LEAF, en administrant de façon prolongée de la vasopressine exogène à des sujets normaux, a suggéré que l'augmentation de la filtration glomérulaire en augmentant la charge de sodium filtré, donc de sodium réabsorbé, entraine une expansion continuelle du volume extracellulaire, avec intoxication par l'eau. Il s'en suit une diminution de la sécrétion d'aldostérone et donc un trouble continuel de la réabsorption du sodium, ce qui semblerait montrer la primauté du trouble du métabolisme de l'eau sur le métabolisme des électrolytes.

MULLER, MANNING et RIONDEL ont étudié les effets de la position et de l'activité sur les variations diurnes de l'aldostérone. Ils ont montré dans l'insuffisance hypophysaire que les changements de variations diurnes de l'aldostérone étaient modifiés par la prednisone. Il apparait que sous prednisone, les sécrétions diurnes d'aldostérone augmentent, tandis que les sécrétions nocturnes restent identiques. Le sodium excrété est alors moins important qu'avant prednisone. Le pool sodique en augmentation accroit le volume extracellulaire ; il s'ensuit secondairement une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Ces auteurs ont montré que les variations diurnes et nocturnes de la sécrétion d'aldostérone sont abolies quand le sujet reste allongé pendant 24 heures. Ceci est probablement dû à la sécrétion constante des glucocorticoïdes.

Si les effets sur le métabolisme des glucides et les effets eosinopéniques de l'aldostérone n'apparaissent que pour de très fortes doses, les effets de rétention du sodium des glucocorticoïdes apparaissent bien plus vite, comme le montre le tableau suivant.

	Correction du trouble de l'eau de la maladie d'Addison	Correction de l'excrétion de Na	Correction des troubles de l'hypophysectomie
Cortisol	1	1	1
Cortisone	0,8	0,8	0,8
Prednisone	3	0,6	2,5
Prednisolone	3	0,6	3
6 méthylprednisolone	5	diurétique	4
Triamcinolone	-	diurétique	3
Dexaméthasone	-	diurétique	37
DOC	0	40	0
Aldostérone	0	800	0
Fludrocortisone	25	800	I2
2 méthylfludrocortisone	-	I600 - 2000	I00

A noter que la fludrocortisone, au pouvoir de correction du trouble de l'eau élevé, a le même pouvoir de rétention du sodium que l'aldostérone.

Le cortisol et la cortisone ont une action sur l'excrétion du sodium qui peut être expliquée par l'augmentation de la filtration glomérulaire et ont également un effet antagoniste direct sur le tubule rénal.

Nous avons vu qu'il y avait alors une augmentation de la réabsorption du sodium rapide (test de surcharge en eau) qui ne peut être expliquée par la sécrétion d'aldostérone, à effets beaucoup plus tardifs.

On sait aussi que des doses élevées de glucocorticoïdes peuvent corriger le trouble minéral. L'intoxication par la DOCA peut être corrigée par l'administration de 75 à 100 mg d'hydrocortisone.

MUNRO n'a trouvé aucune différence entre l'augmentation du sodium total échangeable, obtenue sous aldostérone, que l'on administre ou non du cortisol.

Il n'est pas impossible non plus qu'un minéralo-corticoïde à pouvoir minéralotrope plus faible puisse être un antagoniste d'un minéralocorticoïde plus puissant.

Le fludrocortisol, stéroïde au pouvoir glucocorticoïde plus puissant que le pouvoir minéralocorticoïde, possède un fort pouvoir de rétention du sodium à doses faibles, mais si l'on augmente les doses, il vient un moment où la rétention de sodium chute. Ses effets glucocorticoïdes ont probablement alors empêché ses effets minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes à fortes doses, comme l'a montré leur emploi clinique dans le traitement des ascites et des oedèmes, entrainent une diurèse sodique, dont les chiffres sont accrus quand en même temps d'autres thérapeutiques de diurèse sodique ou d'anti-réabsorption du sodium sont instituées. Ils agissent probablement par antagonisme des stimulus de réabsorption tubulaire du sodium qui controlent la sécrétion d'aldostérone. Pour montrer les effets glucocorticoïdes sur le tubule distal, il faut auparavant réduire la réabsorption proximale du sodium par les dérivés mercuriels ou par le chlorothiazide, car la baisse de la filtration glomérulaire abaisse trop le sodium qui parvient au tubule distal pour permettre aux glucocorticoïdes d'agir à ce niveau.

INSUFFISANCE SURRENALE FONCTIONNELLE:

Il est connu depuis longtemps que le fonctionnement minéralocorticoïde est respecté dans l'insuffisance surrénale fonctionnelle. Il existe essentiellement un trouble du fonctionnement glucocorticoïde. Le taux des I7 OH est souvent normal, alors que le taux des I7 cétos est anormal. Ce sont donc les mouvements de l'eau qui sont surtout touchés.

L'un de nos malades a été considéré comme porteur d'une insuffisance cardiaque sévère et d'une insuffisance surrénale fonctionnelle. Il s'agit de Mr. RE, le dossier clinique n° 8.(Figures n°s 9 et I0). Ce malade traité par 2 diurétiques au pouvoir salidiurétique élevé et observant un régime sans sel strict entra à l'hôpital à l'occasion d'un ictère catarrhal, dans un état d'asthénie extrême. L'ionogramme sanguin montrait :

- sodium..... I25 mEq / l
  chlore..... 88 mEq / l
  potassium..... 3,1 mEq / l

Le malade fut traité par 250 mg de cortisone intra-musculaire durant la nuit d'hospitalisation, I0 mg de désoxycorticostérone et 4 grammes de sel. Le lendemain matin, l'ionogramme était strictement normal.

Ceci montre bien l'effet de la cortisone sur les hyponatrémies, car celles-ci sont dues essentiellement à la surcharge en eau. Chez ce malade avait existé en outre une fuite sodique importante qui avait contribué à l'hyponatrémie.

Figure n° 9 :

Les courbes de diurèse hydrique et d'excrétion du sodium extrêmement caractéristiques montrent bien que l'amélioration de la diurèse et l'augmentation de l'excrétion du sodium sont dues uniquement au traitement par la digitaline. Dès la fin de ce traitement la diurèse et l'excrétion sodique retombent à un niveau bas malgré la continuation de l'hydrocortisone. Par contre, l'effet néfaste de l'hydrocortisone apparait bien sur la courbe de poids.

Une légère insuffisance surrénale fonctionnelle existait cependant chez ce malade, portant essentiellement sur les glucocorticoïdes, comme le montre le test de THORN, dont la réponse des I7 cétos chute le 3ème jour de stimulation par l'ACTH. Peut-être le trouble du métabolisme de l'eau dû à l'insuffisance cardiaque et à l'ictère catarrhal était-il responsable de l'altération du fonctionnement glucocorticoïde.

L'importance du trouble du métabolisme de l'eau chez ce malade, porteur d'une grave insuffisance cardiaque, montre bien qu'une opsiurie considérable et une absence d'élimination d'eau libre en période de dilution se voient dans d'autres maladies que l'insuffisance surrénale.

Dans celle-ci c'est l'hydrocortisone qui corrige le plus parfaitement les troubles du métabolisme de l'eau.

Dans l'insuffisance cardiaque, les mêmes troubles sont corrigés par les tonicardiaques. Dans les cirrhoses graves, ils sont corrigés par les corticoïdes et les diurétiques. Mais il faut noter que les hypomatrémies par dilution avec ou sans perte de sel concomitante, dans quelque maladie qu'elles se voient, sont corrigées par l'administration d'hydrocortisone.

Nous avons vérifié ce fait dans le cas de Mr. RE. et chez un malade cachectique déshydraté porteur d'une grave hyponatrémie de carence. Chez lui aussi l'administration de I00 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone corrigea l'ionogramme en I2 heures (sodium de I20 mEq à I35 mEq / l).

Nous avons fait des tests de surcharge en eau chez d'autres malades que les insuffisances surrénales, montrant bien la fréquence des troubles du métabolisme de l'eau.

1) Figure n° I0 : Insuffisance cardiaque sévère - cas cité de Mr.RE

- Il existe une opsiurie considérable, la plus importante que nous ayons rencontrée :

I45 ml éliminés en 5 heures sur I.070 ml ingérés, soit I3 %.

- un trouble du pouvoir de dilution du rein : dilution maxima : 455 moSm / l.

- une légère atteinte du pouvoir de concentration

- une clearance de l'eau libre constamment négative :

  -0,I6 ml / mn en phase de dilution maxima

  -0,80 ml / mn en phase d'antidiurèse

- une clearance glomérulaire basse :

  66,7 ml / mn

- uneréabsorption du sodium maxima :

  99,97 %

Sous traitement, on constate une amélioration remarquable. Les chiffres les meilleurs (en plein traitement par la digitaline) montrant :

- Opsiurie de 59 % (590 ml sur I.000)
- dilution maxima des urines : 215 moSm / l
- concentration maxima des urines : 806 moSm / l
- clearance de l'eau libre : + 0,79 ml / mn en phase de diurèse maxima
  - 0,02 ml / mn en phase d'antidiurèse
- clearance glomérulaire : 94,8 ml / mn
- réabsorption tubulaire du sodium : 98,56 %

Chez ce malade, l'amélioration de l'excrétion du sodium a entrainé la correction du trouble de l'eau. Nous avons vu que si l'hydrocortisone corrigeait rapidement l'hyponatrémie, elle entrainait cependant à long terme une rétention d'eau, ou bien plutôt, elle ne pouvait corriger la rétention de sodium et d'eau qui l'accompagnaient. Son action rapide est plutôt à considérer au niveau cellulaire. La rétention d'eau de ce malade avait entrainé une hyperhydratation de la cellule avec probablement entrée du sodium dans la cellule.

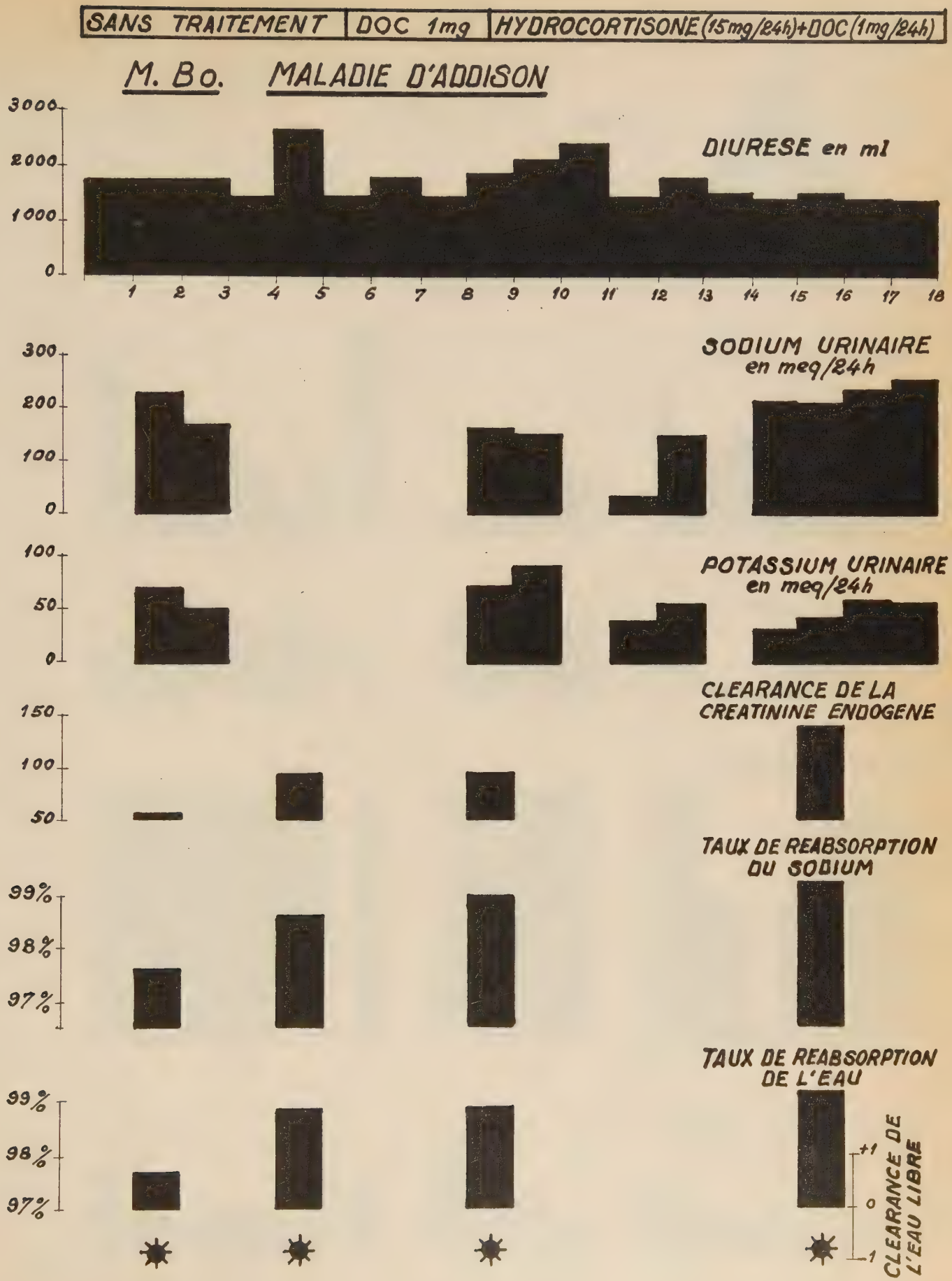
L'hydrocortisone corrige l'hyponatrémie en faisant sortir l'eau de la cellule et surtout le sodium et en diminuant la réabsorption de l'eau.

2) Cirrhoses graves :

Le trouble du métabolisme de l'eau, pour sévère qu'il soit, n'atteint cependant pas la gravité de celui de l'insuffisance surrénale ou de l'insuffisance cardiaque. L'opsiurie la plus importante que nous ayons constatéeétait de l'ordre de 30 %, mais la clearance de l'eau libre était largement positive sous charge en eau.

Finalement, le test de surcharge en eau avec étude des excrétions du sodium et de la clearance de l'eau libre nous a permis de montrer l'importance du trouble du métabolisme de l'eau dans l'insuffisance surrénale avec une sévérité qu'on ne retrouve que dans l'insuffisance cardiaque sévère, mais où une insuffisance surrénale fonctionnelle est fortement probable, par hyperaldostéronisme et trouble de l'eau secondaire au trouble du métabolisme du sodium.

==========


SANS TRAITEMENT
DOC 1mg
HYDROCORTISONE (15mg/24h)+DOC (1mg/24h)
M. Bo. MALADIE D'ADDISON
DIURESE en ml
3000
2000
1000
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
SODIUM URINAIRE en meq/24h
300
200
100
0
POTASSIUM URINAIRE en meq/24h
100
50
0
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE
150
100
50
TAUX DE REABSORPTION DU SODIUM
99%
98%
97%
TAUX DE REABSORPTION DE L'EAU
99%
98%
97%
+1
0
1
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE

— Fig. nº 1 —

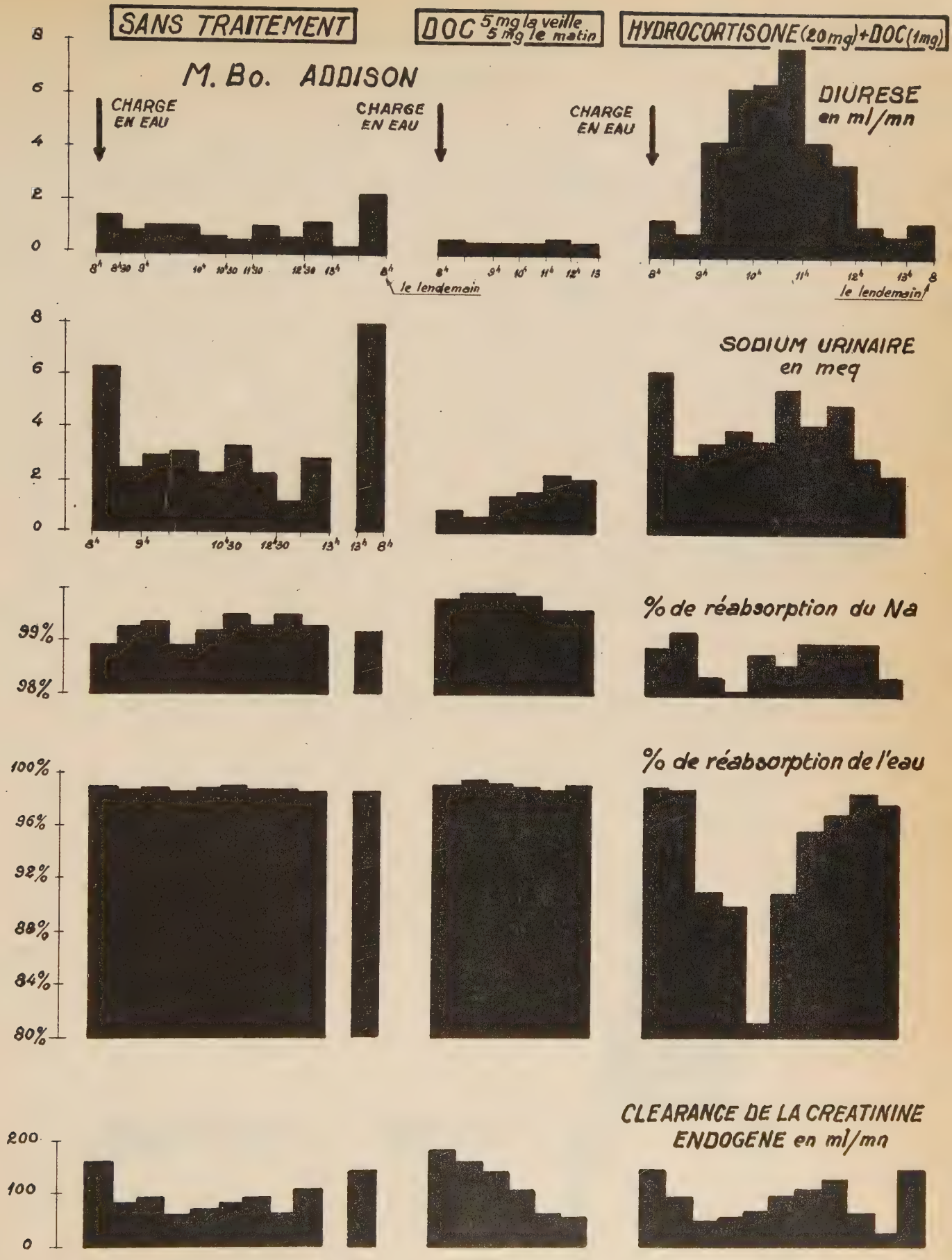
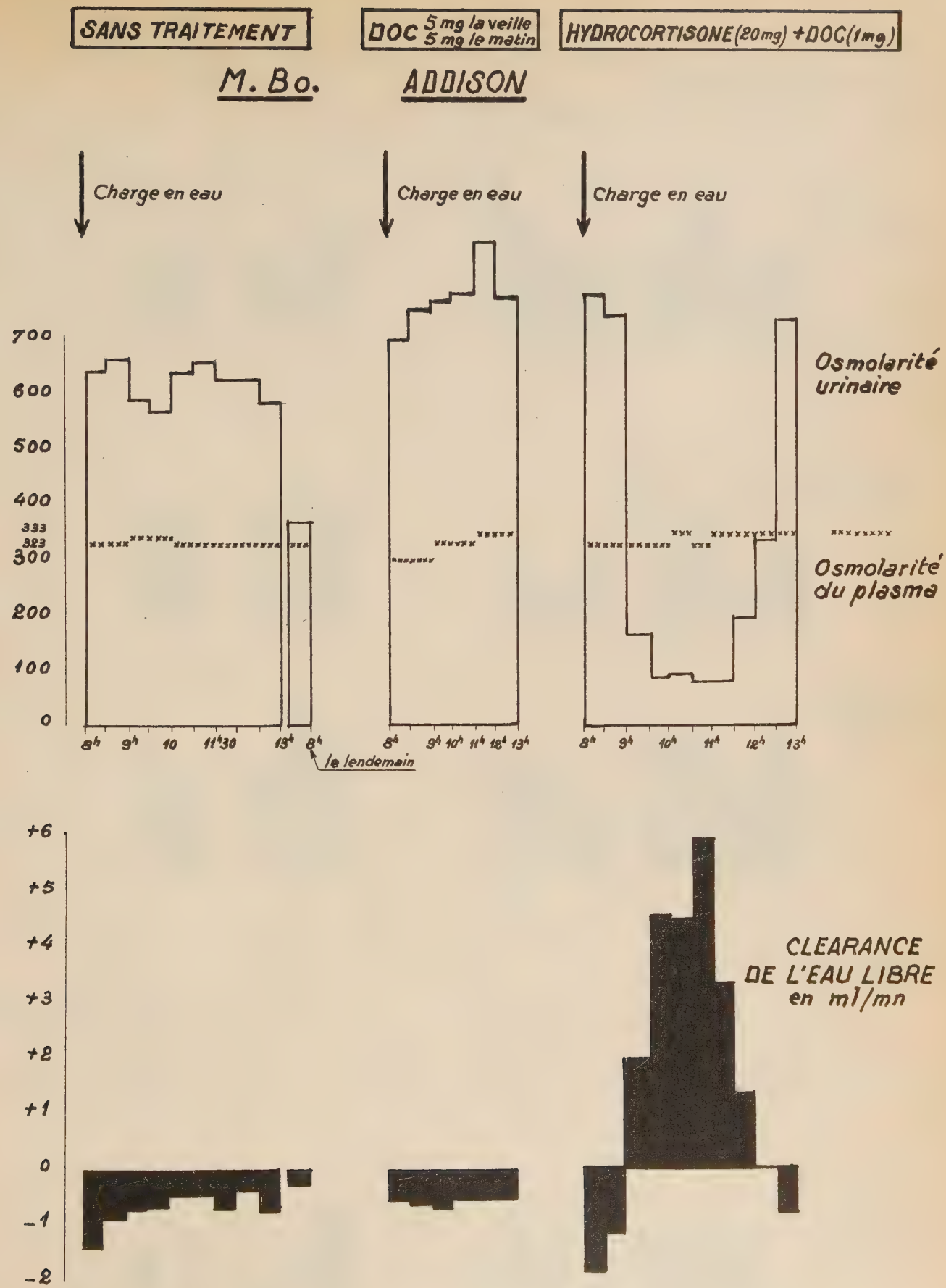
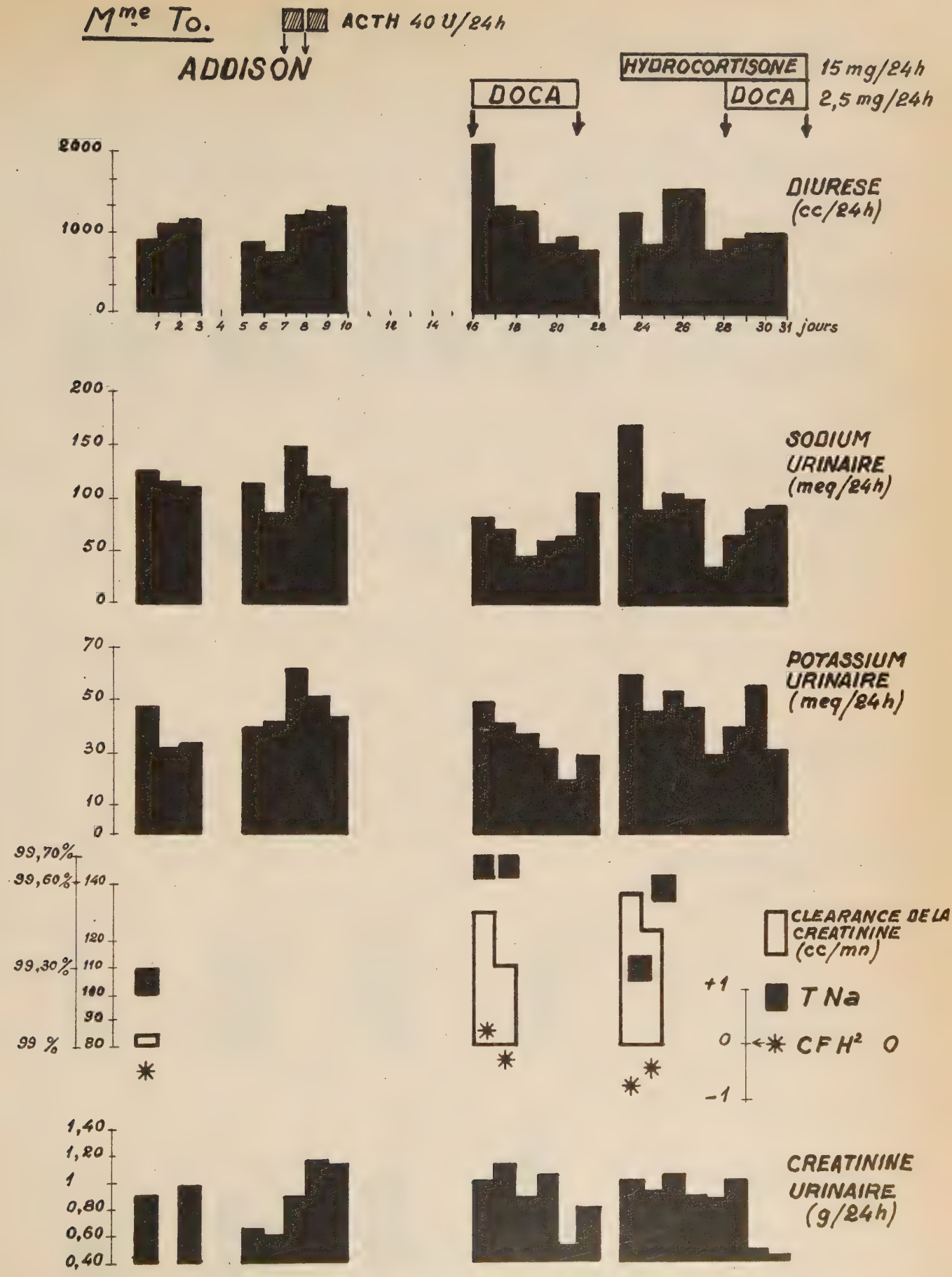

SANS TRAITEMENT
DOC 5 mg la veille 5 mg le matin
HYDROCORTISONE (20 mg) + DOC (1 mg)
M. Bo. ADDISON
CHARGE EN EAU
CHARGE EN EAU
CHARGE EN EAU
DIURESE en ml/mn
le lendemain
le lendemain
SODIUM URINAIRE en meq
% de réabsorption du Na
% de réabsorption de l'eau
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE en ml/mn

Fig. n°2


SANS TRAITEMENT
DOC 5 mg la veille 5 mg le matin
HYDROCORTISONE (20mg) + DOC (1mg)
M. Bo.
ADDISON
Charge en eau
Charge en eau
Charge en eau
700
600
500
400
333
323
300
200
100
0
8h 9h 10 11h30 13h 8h
8h 9h 10h 11h 12h 13h
8h 9h 10h 11h 12h 13h
le lendemain
Osmolarité urinaire
Osmolarité du plasma
+6
+5
+4
+3
+2
+1
0
-1
-2
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE en ml/mn

— Fig. n° 3 —


Mme To.
ADDISON
ACTH 40 U/24h
HYDROCORTISONE 15 mg/24h
DOCA
DOCA 2,5 mg/24h
2000
1000
0
DIURESE (cc/24h)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 31 jours
200
150
100
50
0
SODIUM URINAIRE (meq/24h)
70
50
30
10
0
POTASSIUM URINAIRE (meq/24h)
99,70%
99,60%
99,30%
99 %
140
120
110
100
90
80
CLEARANCE DE LA CREATININE (cc/mn)
+1
0
-1
T Na
CF H² O
1,40
1,20
1
0,80
0,60
0,40
CREATININE URINAIRE (g/24h)

— Fig. n° 4 —

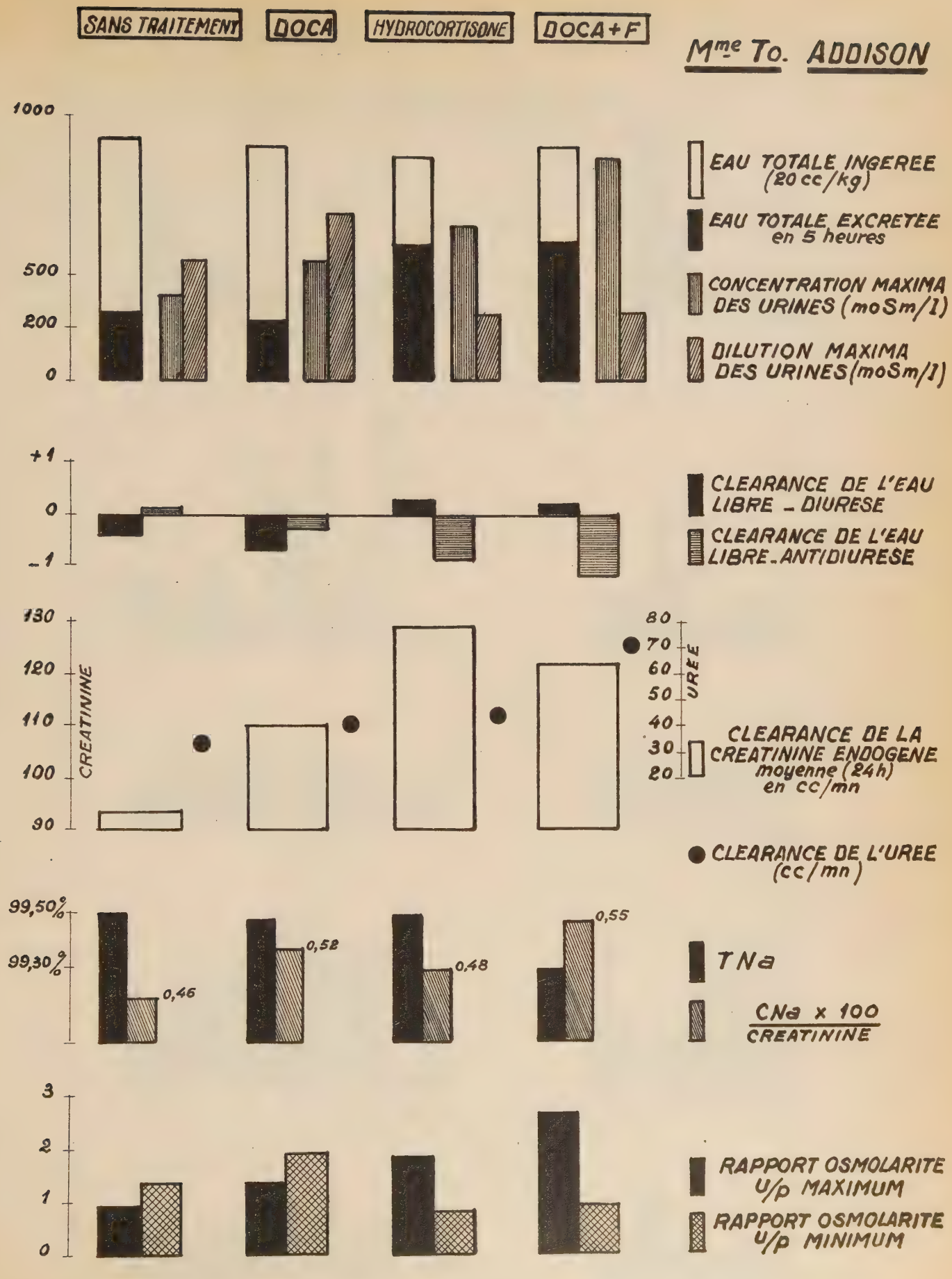
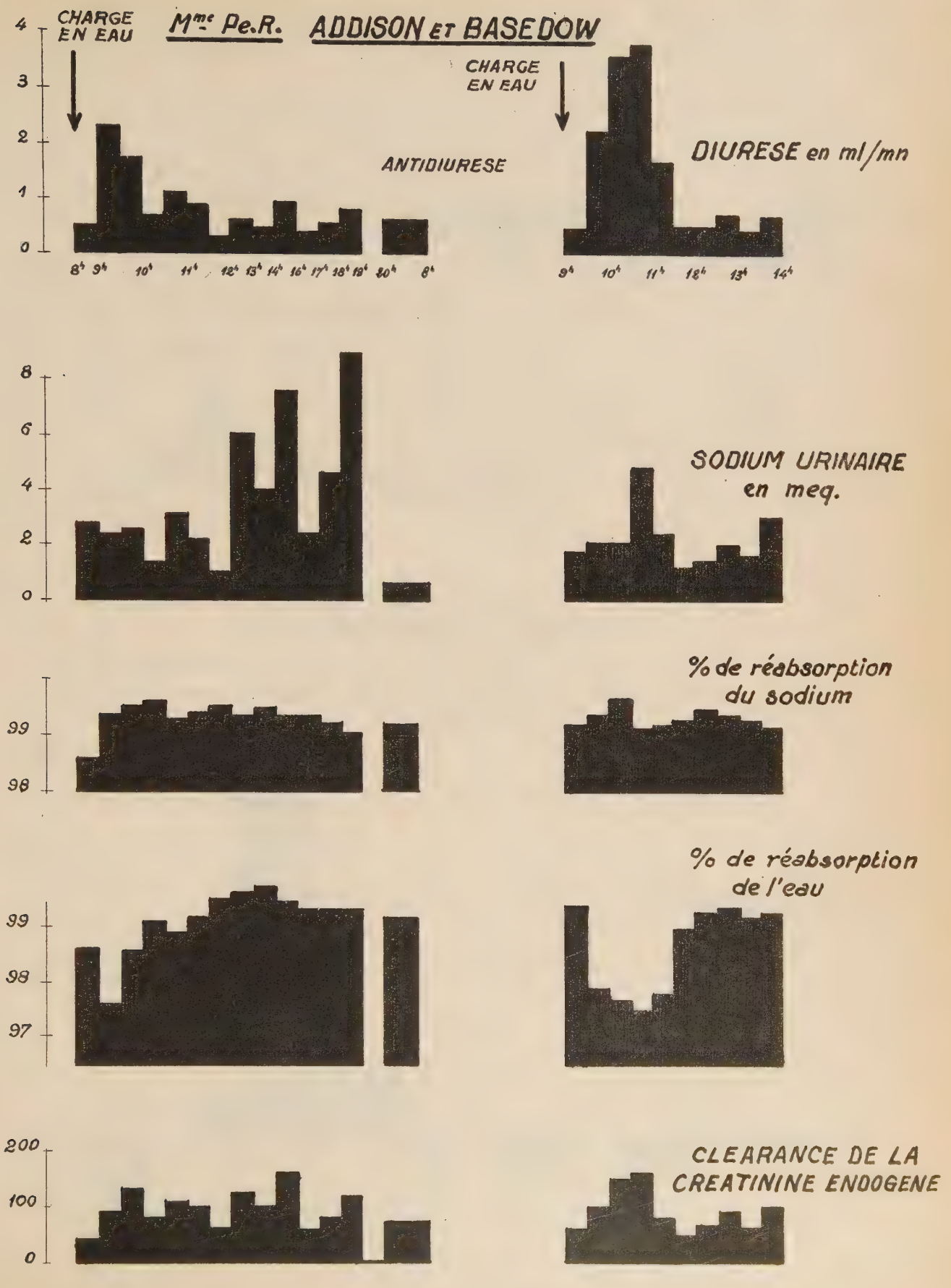

SANS TRAITEMENT
DOCA
HYDROCORTISONE
DOCA+F
Mme To. ADDISON
1000
500
200
0
EAU TOTALE INGEREE (20 cc/kg)
EAU TOTALE EXCRETEE en 5 heures
CONCENTRATION MAXIMA DES URINES (moSm/l)
DILUTION MAXIMA DES URINES (moSm/l)
+1
0
-1
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE - DIURESE
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE - ANTIDIURESE
130
120
110
100
90
CREATININE
80
70
60
50
40
30
20
UREE
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE moyenne (24h) en cc/mn
CLEARANCE DE L'UREE (cc/mn)
99,50%
99,30%
0,46
0,52
0,48
0,55
TNa
CNa x 100 / CREATININE
3
2
1
0
RAPPORT OSMOLARITE U/p MAXIMUM
RAPPORT OSMOLARITE U/p MINIMUM

Fig. n° 5

SANS TRAITEMENT

HYDROCORTISONE 15 mg/24h DOC 1 mg/24



- Fig. n°6 -

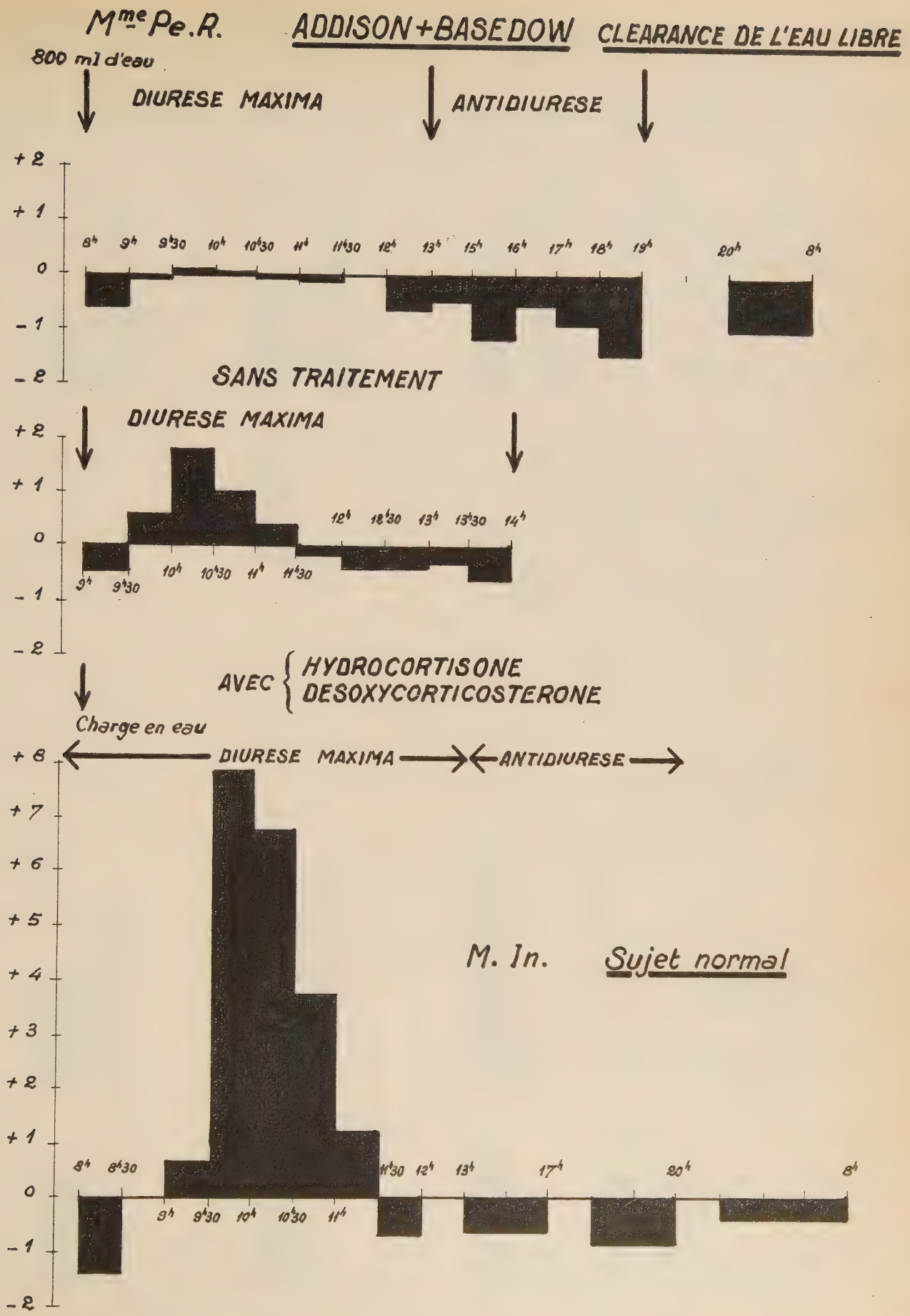

Mme Pe.R.
ADDISON+BASEDOW
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE
800 ml d'eau
DIURESE MAXIMA
ANTIDIURESE
+2
+1
0
-1
-2
8h 9h 9h30 10h 10h30 11h 11h30 12h 13h 15h 16h 17h 18h 19h 20h 8h
SANS TRAITEMENT
DIURESE MAXIMA
12h 12h30 13h 13h30 14h
9h 9h30 10h 10h30 11h 11h30
AVEC { HYDROCORTISONE
DESOXYCORTICOSTERONE
Charge en eau
+8
+7
+6
+5
+4
+3
+2
+1
DIURESE MAXIMA
ANTIDIURESE
8h 8h30 9h 9h30 10h 10h30 11h 11h30 12h 13h 17h 20h 8h
M. In. Sujet normal

Fig. n° 7

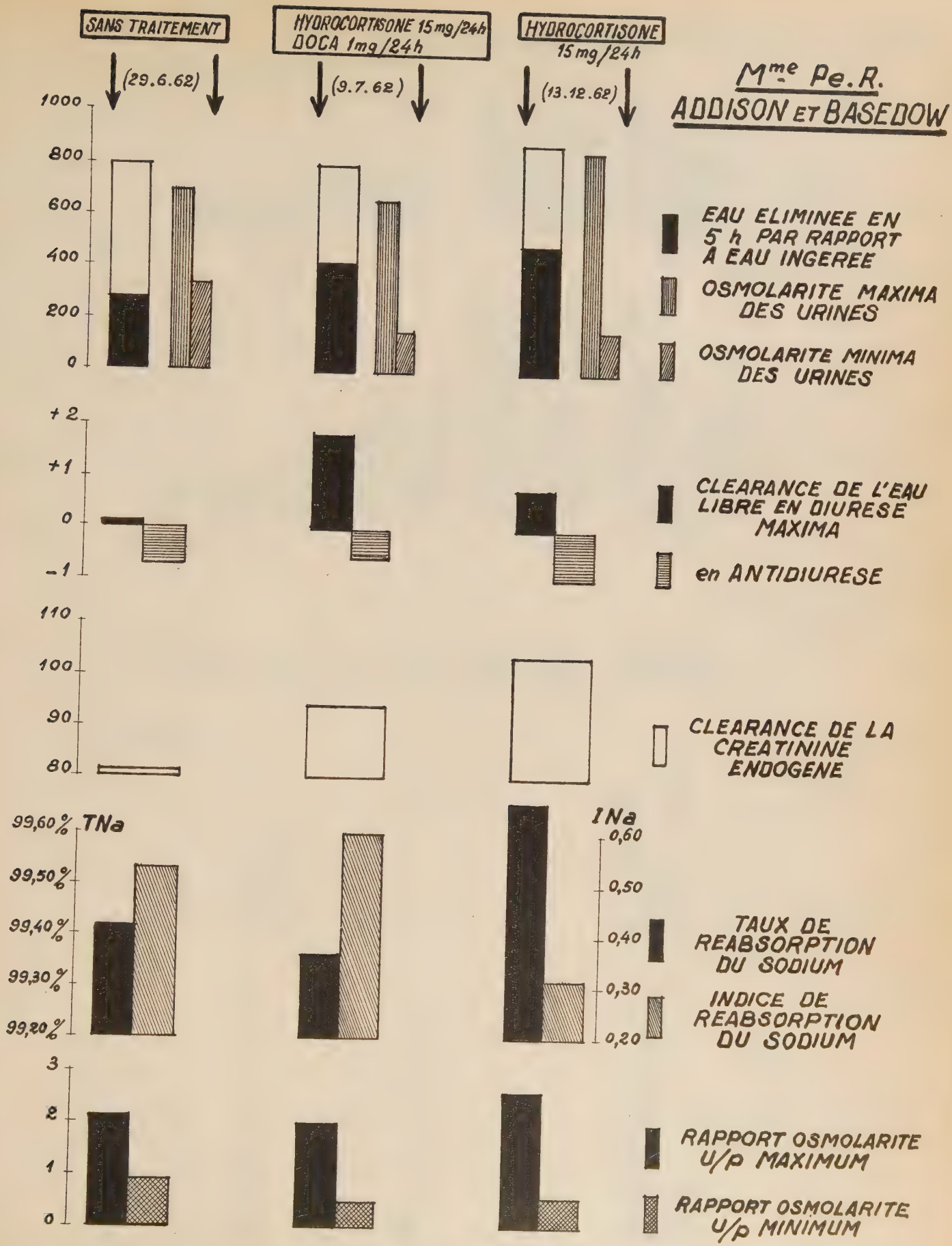
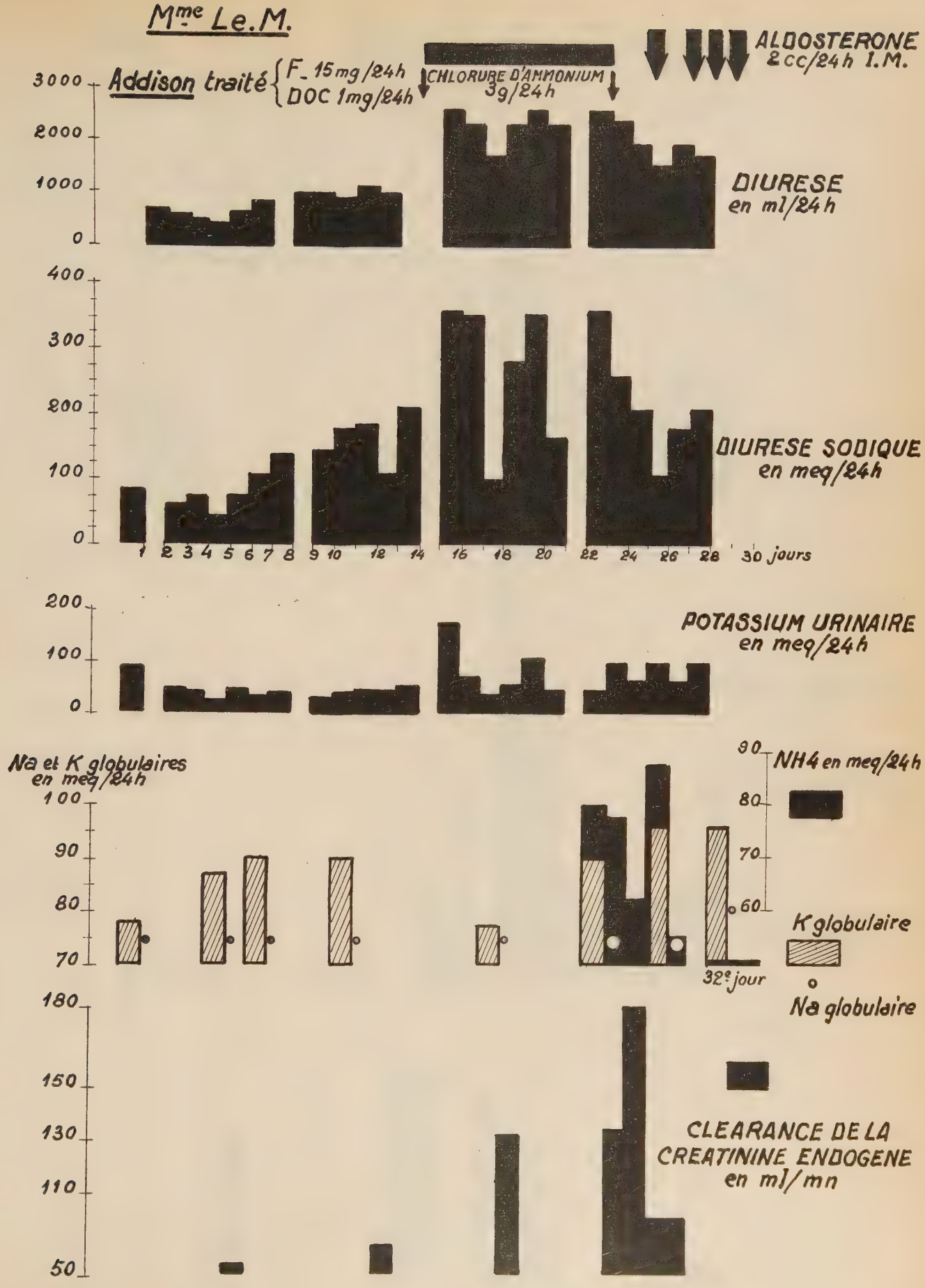
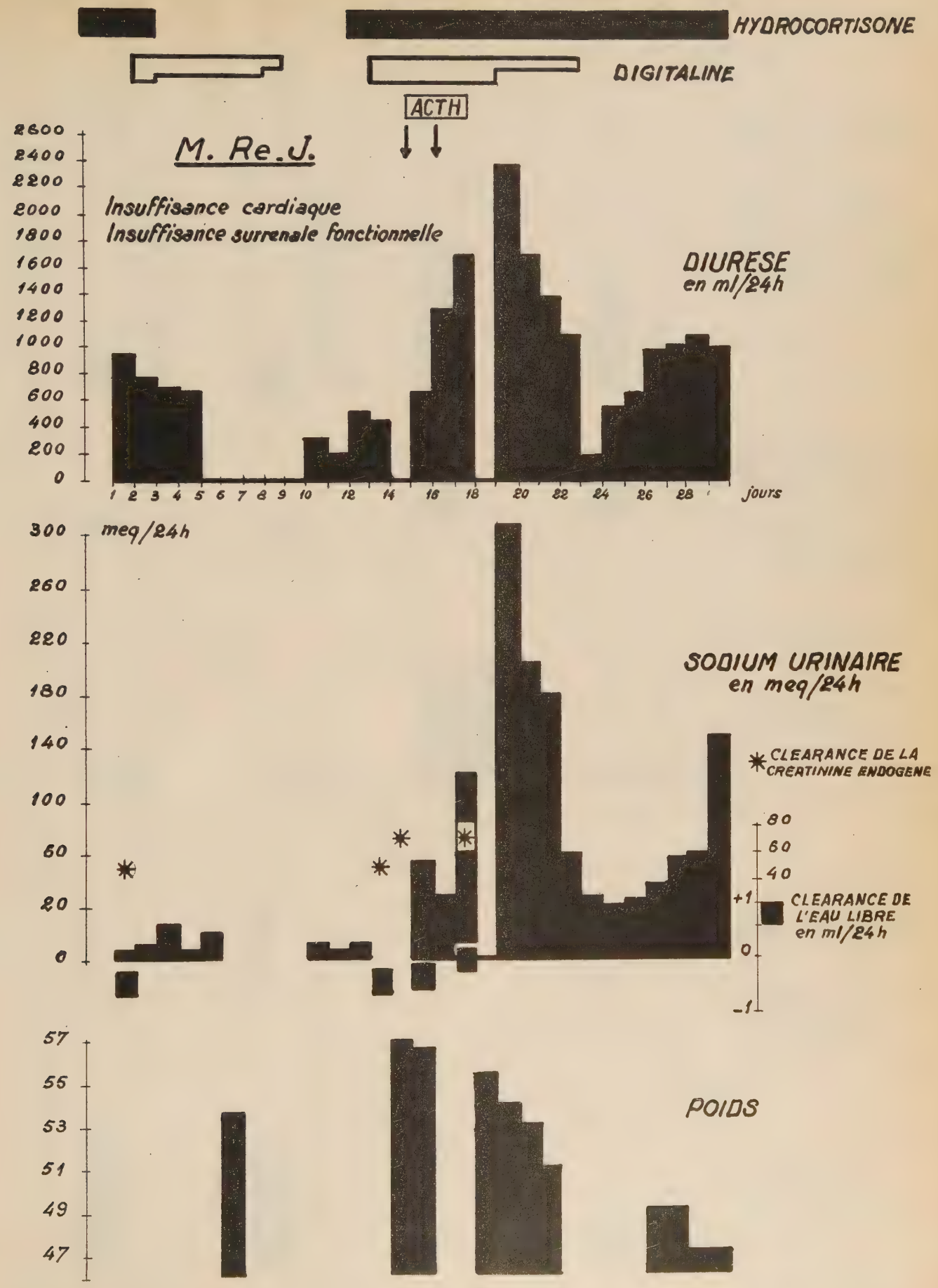

SANS TRAITEMENT
(29.6.62)
HYDROCORTISONE 15 mg/24h
DOCA 1 mg/24h
(9.7.62)
HYDROCORTISONE
15 mg/24h
(13.12.62)
Mme Pe.R.
ADDISON ET BASEDOW
1000
800
600
400
200
0
EAU ELIMINEE EN 5 h PAR RAPPORT A EAU INGEREE
OSMOLARITE MAXIMA DES URINES
OSMOLARITE MINIMA DES URINES
+2
+1
0
-1
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE EN DIURESE MAXIMA
en ANTIDIURESE
110
100
90
80
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE
99,60 %
99,50 %
99,40 %
99,30 %
99,20 %
TNa
INa
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
TAUX DE REABSORPTION DU SODIUM
INDICE DE REABSORPTION DU SODIUM
3
2
1
0
RAPPORT OSMOLARITE U/P MAXIMUM
RAPPORT OSMOLARITE U/P MINIMUM

Fig. n° 7 bis


Mme Le.M.
Addison traité
F 15mg/24h
DOC 1mg/24h
CHLORURE D'AMMONIUM 3g/24h
ALDOSTERONE 2cc/24h I.M.
3000
2000
1000
0
DIURESE en ml/24h
400
300
200
100
0
DIURESE SODIQUE en meq/24h
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 jours
200
100
0
POTASSIUM URINAIRE en meq/24h
Na et K globulaires en meq/24h
100
90
80
70
90
80
70
60
NH4 en meq/24h
K globulaire
32e jour
Na globulaire
180
150
130
110
50
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE en ml/mn

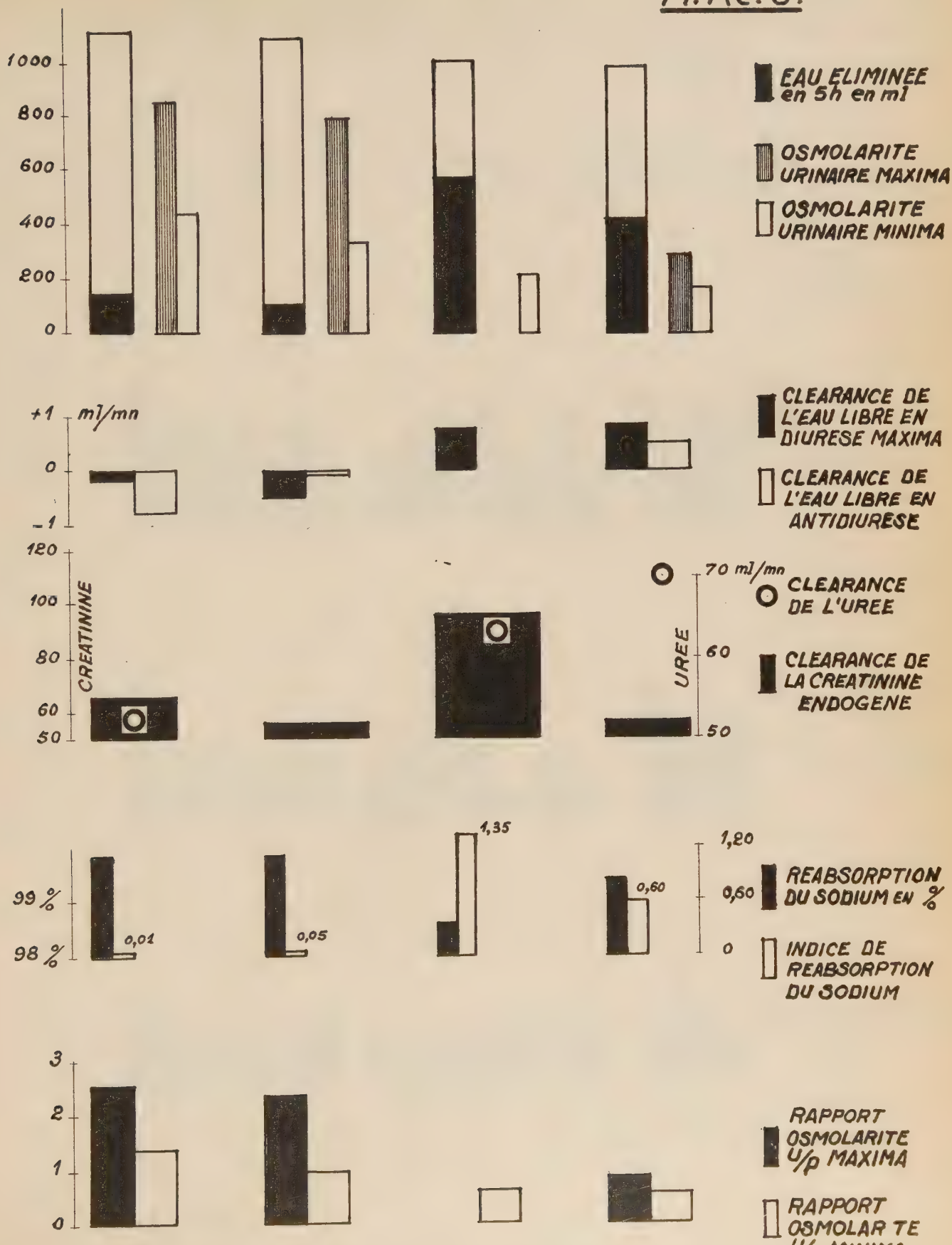
_ Fig. n° 8 _


HYDROCORTISONE
DIGITALINE
ACTH
M. Re. J.
Insuffisance cardiaque
Insuffisance surrenale fonctionnelle
DIURESE
en ml/24h
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
jours
meq/24h
300
260
220
180
140
100
60
20
0
SODIUM URINAIRE
en meq/24h
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE
80
60
40
+1
0
-1
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE
en ml/24h
57
55
53
51
49
47
POIDS

— Fig. n° 9 —

INSUFFISANCE CARDIAQUE + INSUFFISANCE SURRENALE FONCTIONNELLE

M. Re. J.

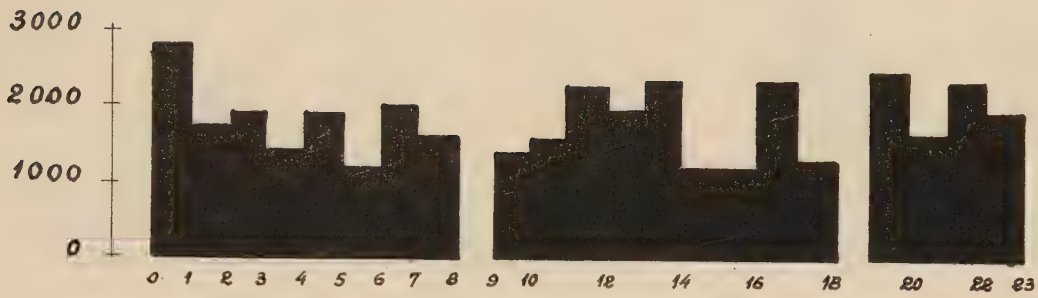


_ Fig. nº 10 _

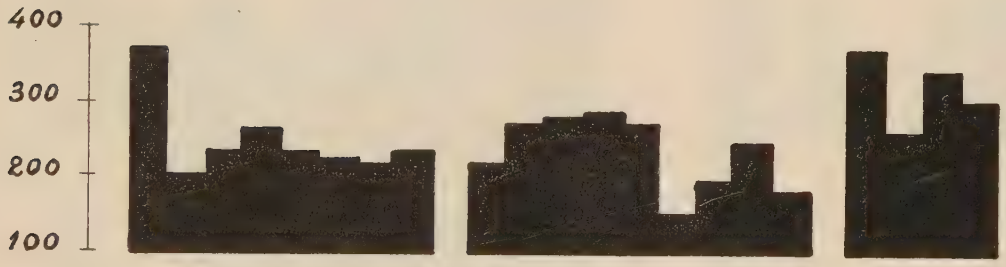
HYDROCORTISONE 12,5 mg/24 heures
EXTRAIT THYROIDIEN 0,05 g/24 heures
PP
ALDOSTERONE

PP_PERANDRONE 50 n
_PERCORTENE 25 n

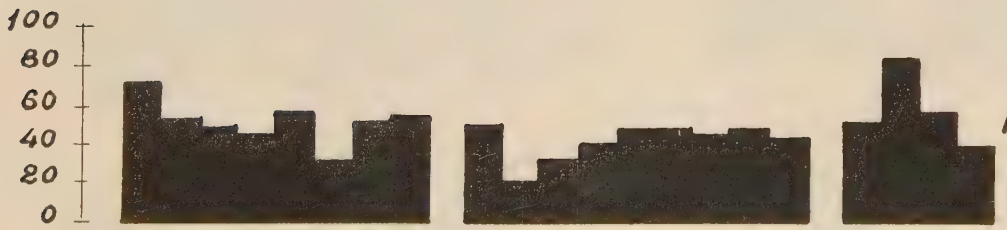
M. Ba. _ Insuffisance ANTEHYPOPHYSAIRE



DIURESE
en ml/24 heures



SODIUM URINAIRE
en meq/24 heures



POTASSIUM URINAIRE
en meq/24 heures

_ Fig. n° 11 _

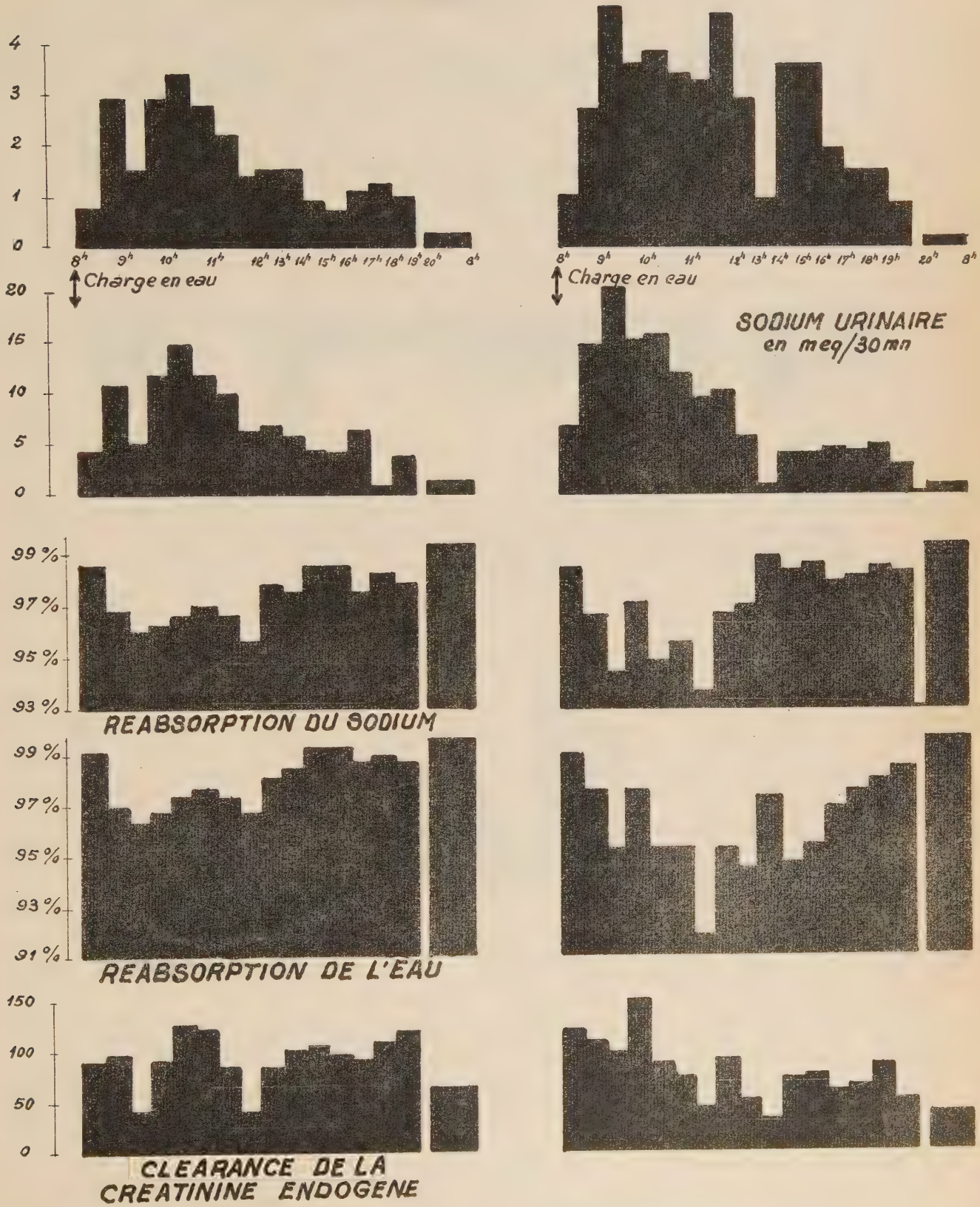
SANS TRAITEMENT

HYDROCORTISONE 15 mg/24h DOC 1 mg/24h

M. Ba. A.

INSUFFISANCE ANTEHYPOPHYSAIRE

DIURESE en ml/mn



_ Fig. n° 12 _

CLEARANCE DE L'EAU LIBRE AU COURS DU TEST A L'EAU

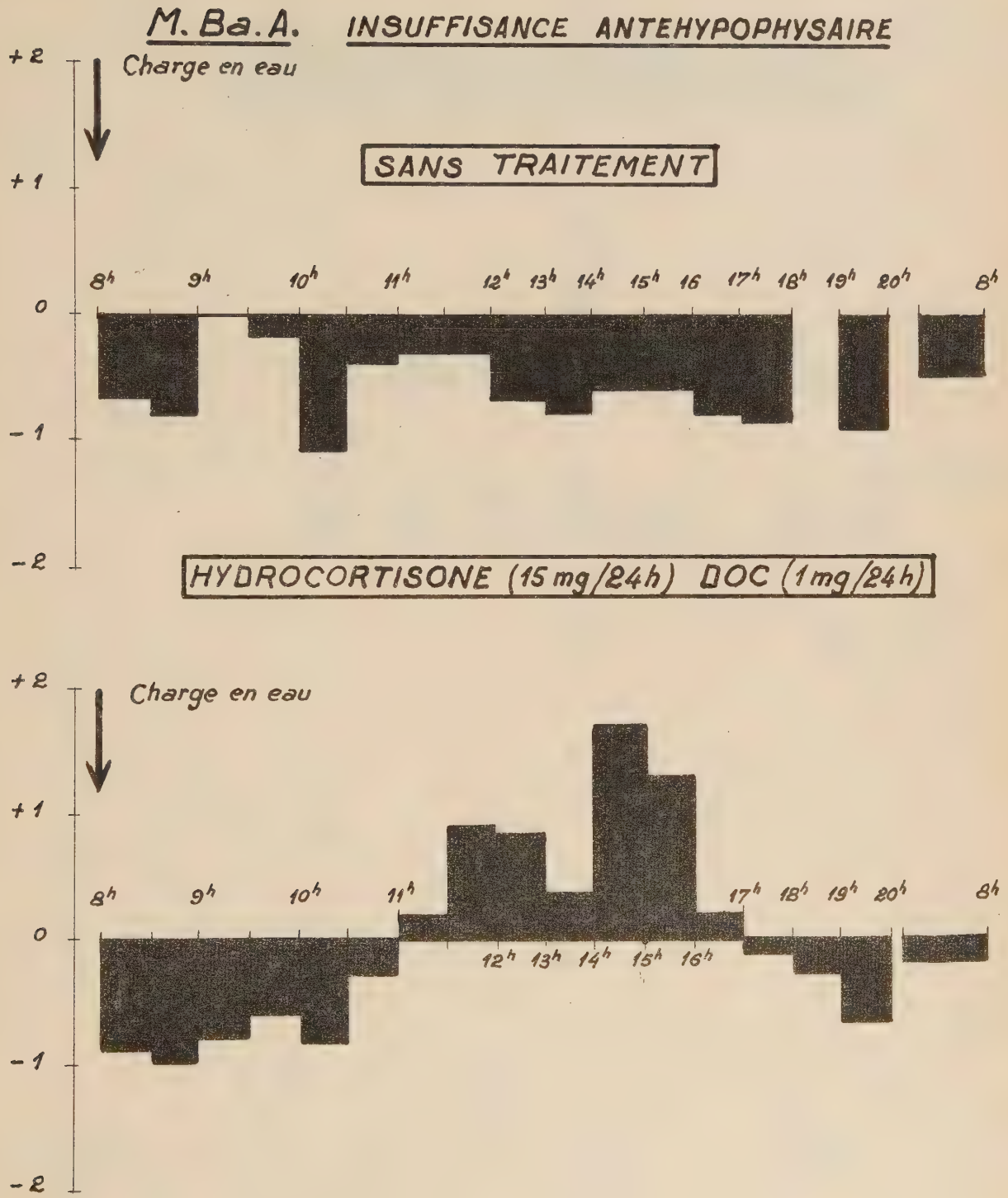


Fig. nº 13

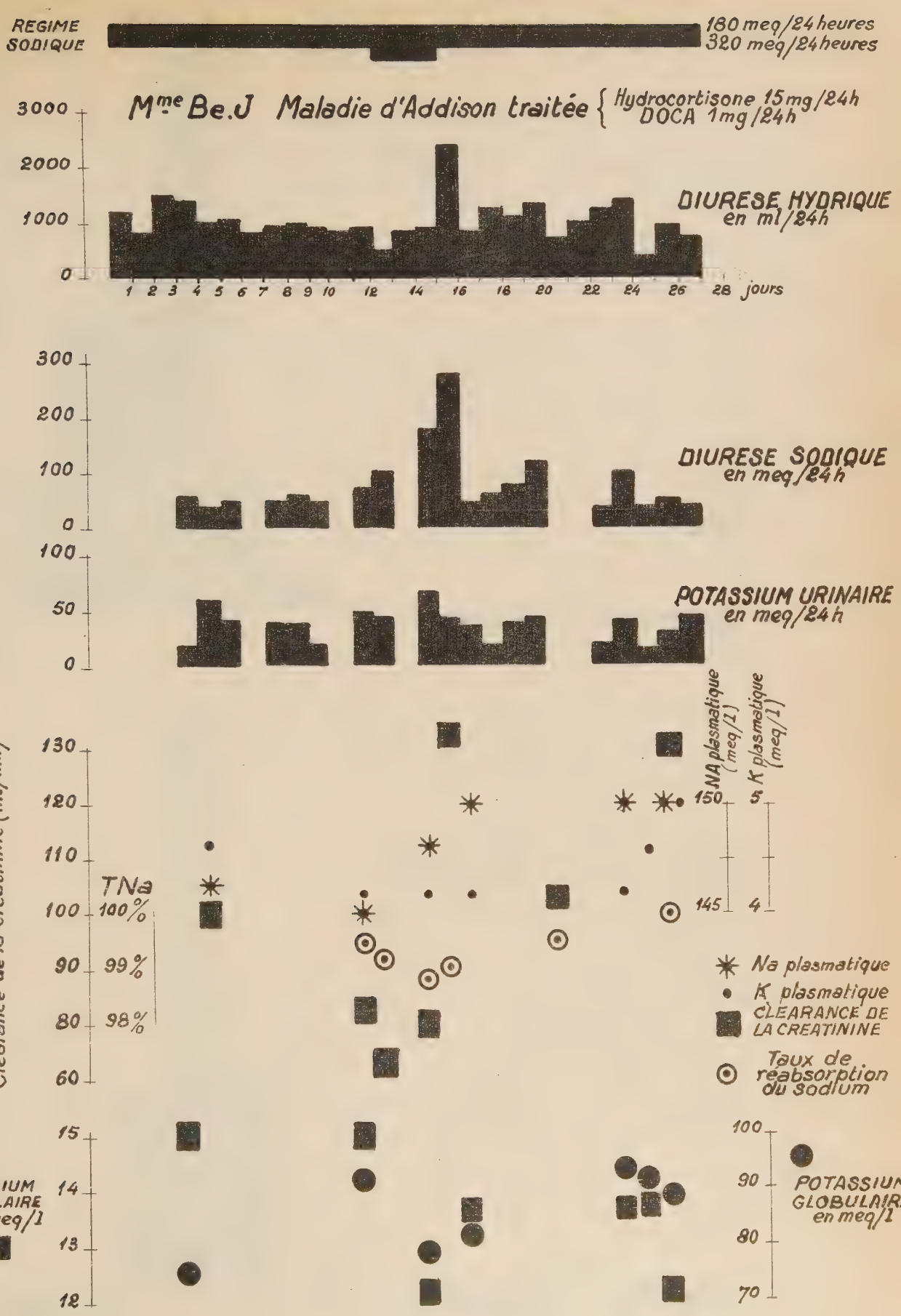
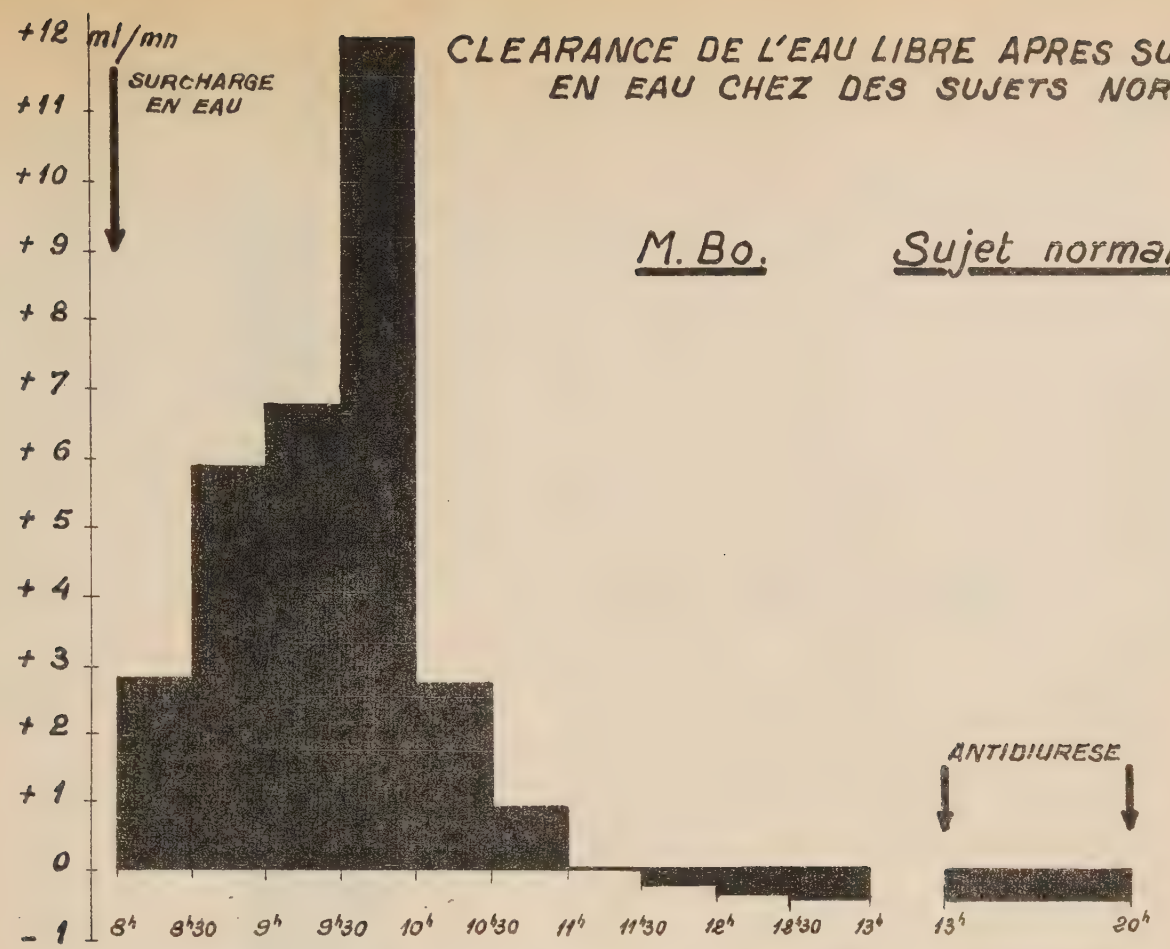
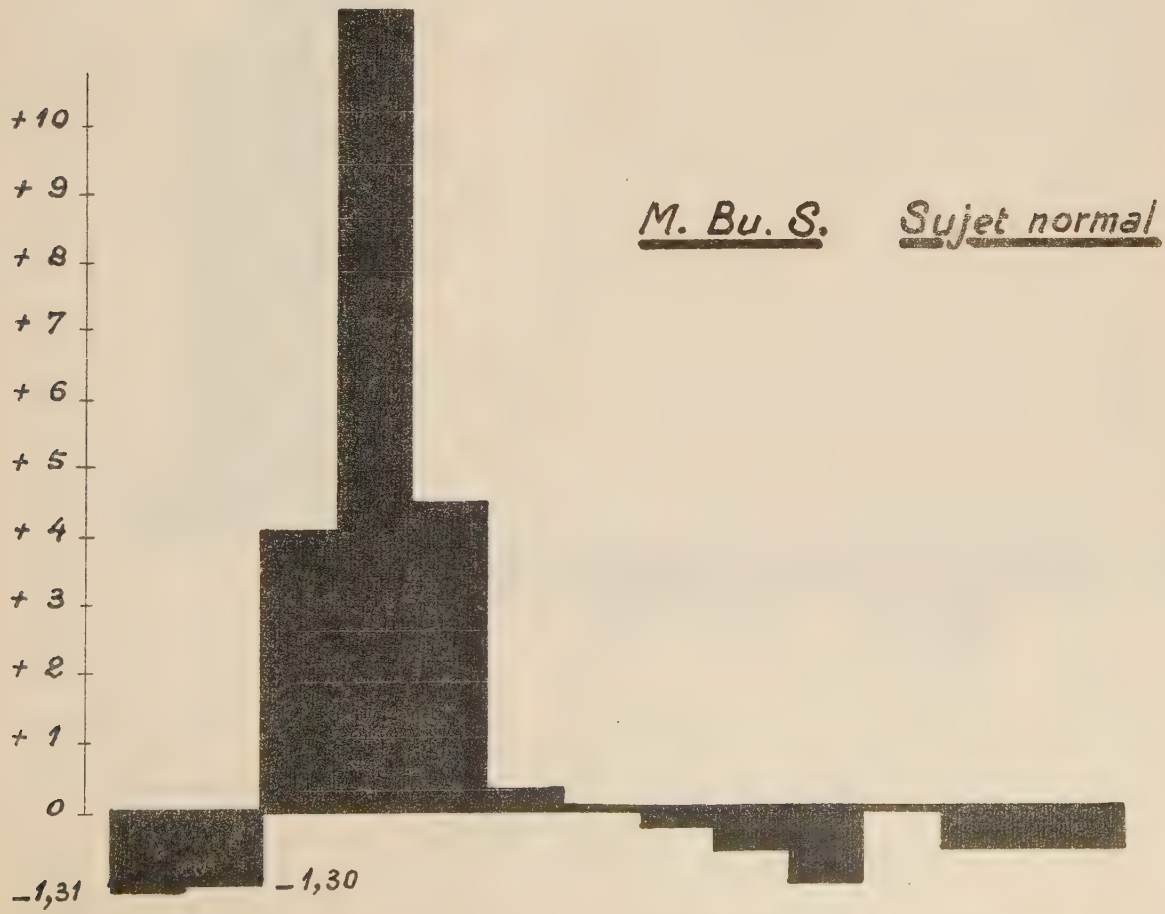
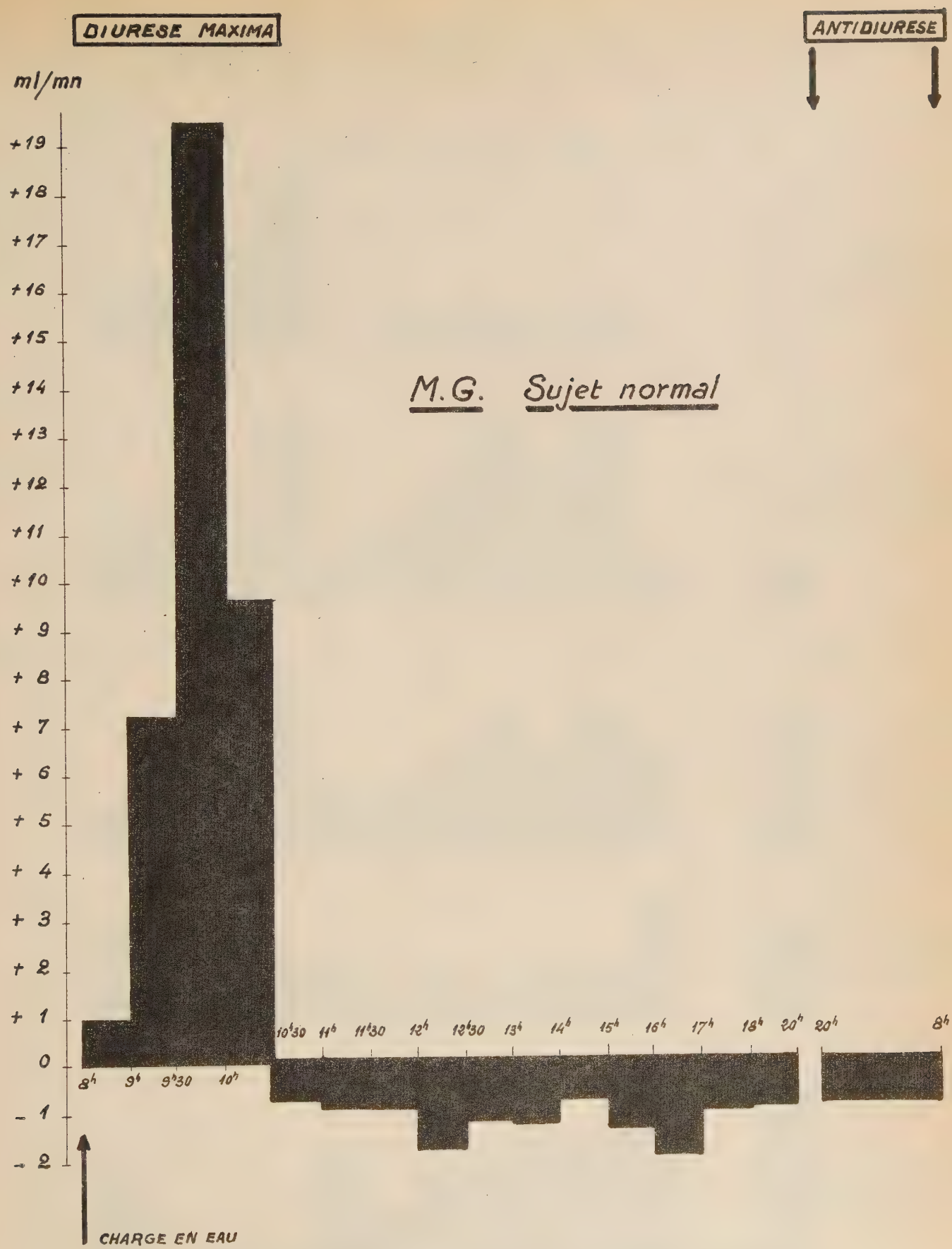

REGIME SODIQUE
180 meq/24 heures
320 meq/24 heures
Mme Be.J Maladie d'Addison traitée
Hydrocortisone 15 mg/24h
DOCA 1 mg/24h
DIURESE HYDRIQUE en ml/24h
3000
2000
1000
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 jours
DIURESE SODIQUE en meq/24h
300
200
100
0
POTASSIUM URINAIRE en meq/24h
100
50
0
Clearance de la créatinine (ml/mn)
130
120
110
100
90
80
60
TNa
100%
99%
98%
NA plasmatique (meq/l)
K plasmatique (meq/l)
150
145
5
4
Na plasmatique
K plasmatique
CLEARANCE DE LA CREATININE
Taux de réabsorption du sodium
SODIUM GLOBULAIRE en meq/l
15
14
13
12
POTASSIUM GLOBULAIRE en meq/l
100
90
80
70

Fig. n° 14 –


CLEARANCE DE L'EAU LIBRE APRES SURCHARGE EN EAU CHEZ DES SUJETS NORMAUX
ml/mn
SURCHARGE EN EAU
+12
+11
+10
+9
+8
+7
+6
+5
+4
+3
+2
+1
0
-1
M. Bo. Sujet normal
ANTIDIURESE
8h
8h30
9h
9h30
10h
10h30
11h
11h30
12h
18h30
13h
13h
20h


+10
+9
+8
+7
+6
+5
+4
+3
+2
+1
0
-1,31
-1,30
M. Bu. S. Sujet normal

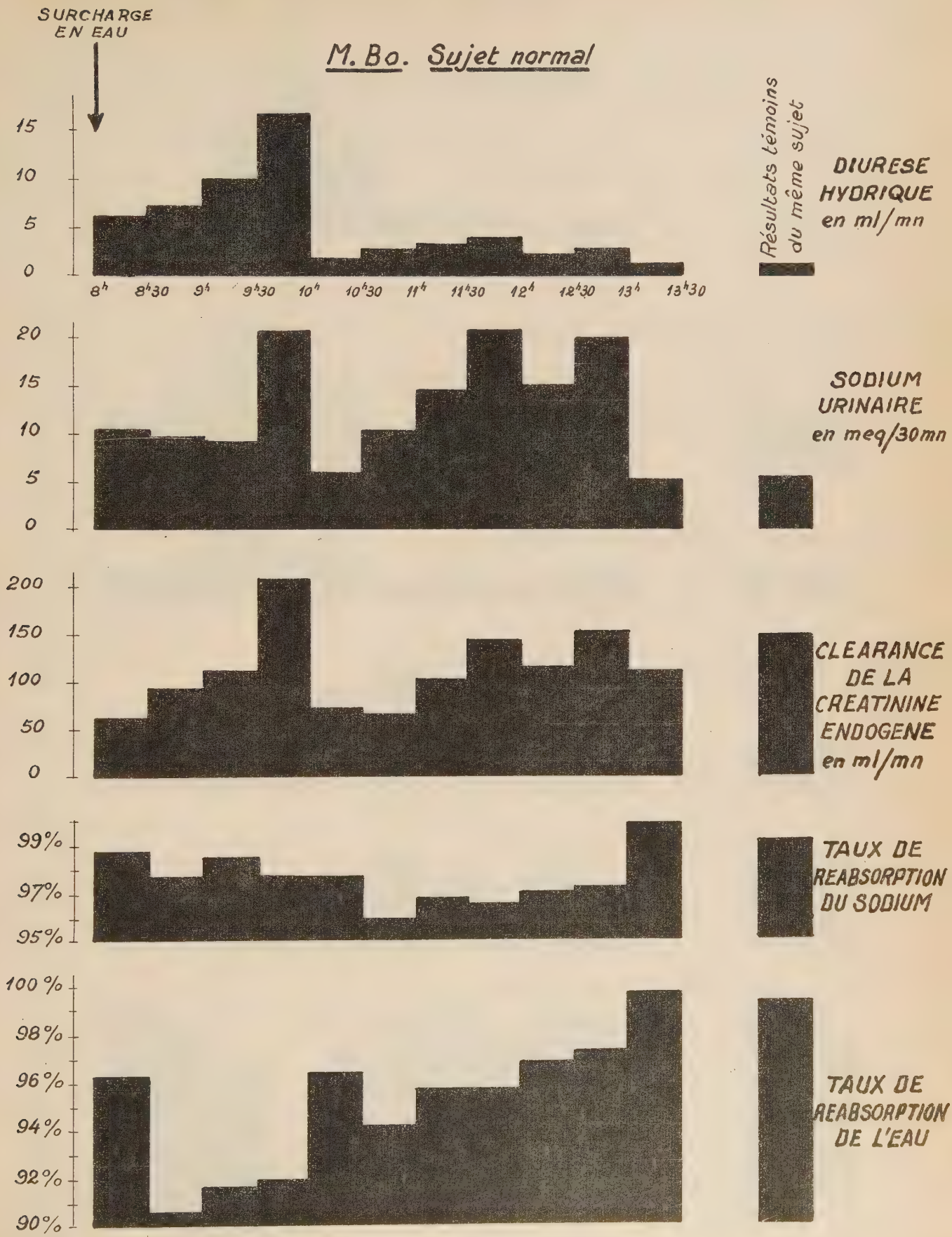
_ Fig. n°15 _



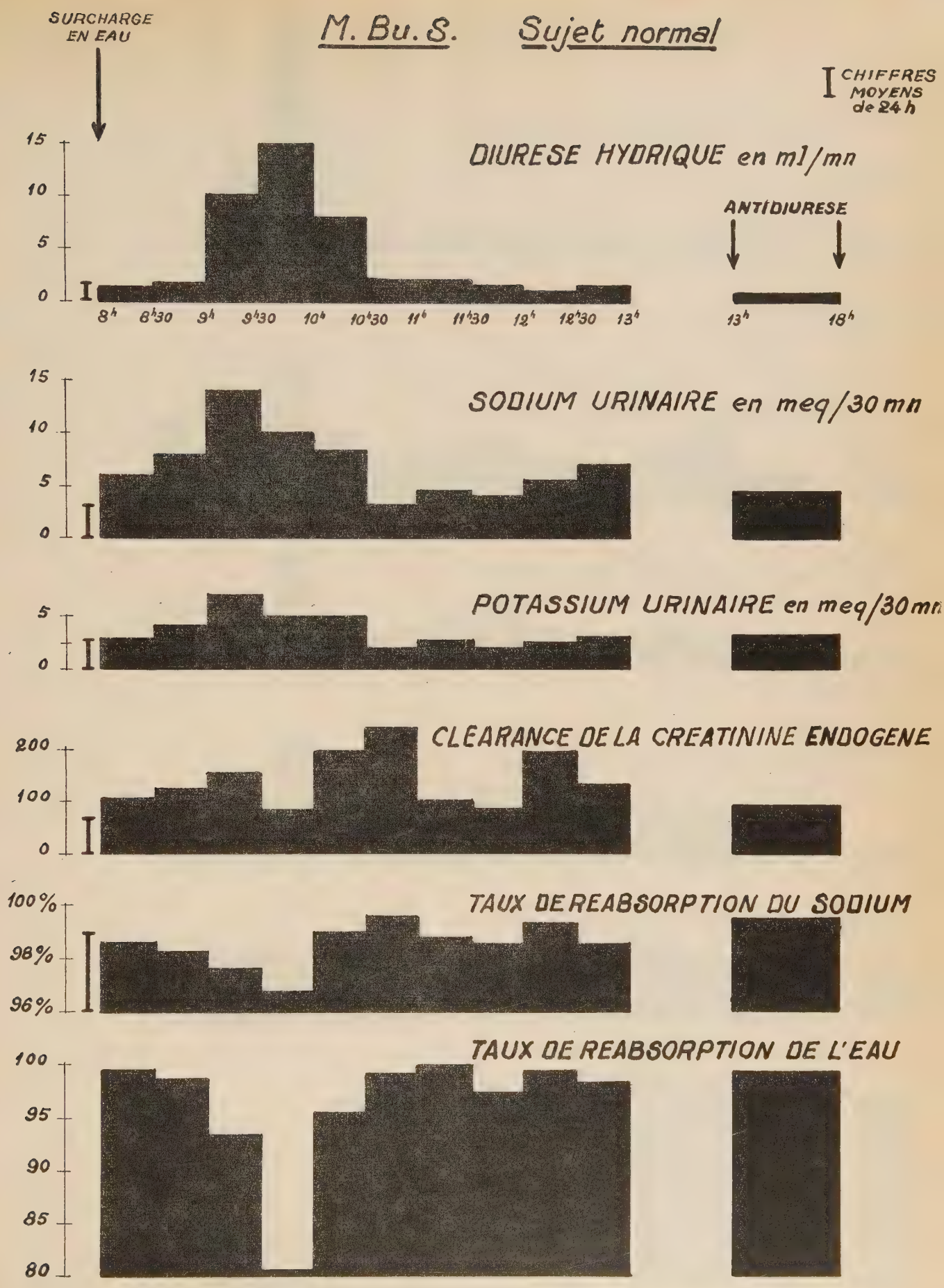
CLEARANCE DE L'EAU LIBRE APRES SURCHARGE EN EAU

— Fig. n° 16 —

SURCHARGE EN EAU CHEZ UN SUJET NORMAL



_ Fig. n° 17 _


SURCHARGE EN EAU
M. Bu. S. Sujet normal
I CHIFFRES MOYENS de 24 h
DIURESE HYDRIQUE en ml/mn
ANTIDIURESE
15
10
5
0
8h 8h30 9h 9h30 10h 10h30 11h 11h30 12h 12h30 13h
13h 18h
SODIUM URINAIRE en meq/30 mn
POTASSIUM URINAIRE en meq/30 mn
CLEARANCE DE LA CREATININE ENDOGENE
200
100
TAUX DE REABSORPTION DU SODIUM
100%
98%
96%
TAUX DE REABSORPTION DE L'EAU
95
90
85
80

_ Fig. n°18 _

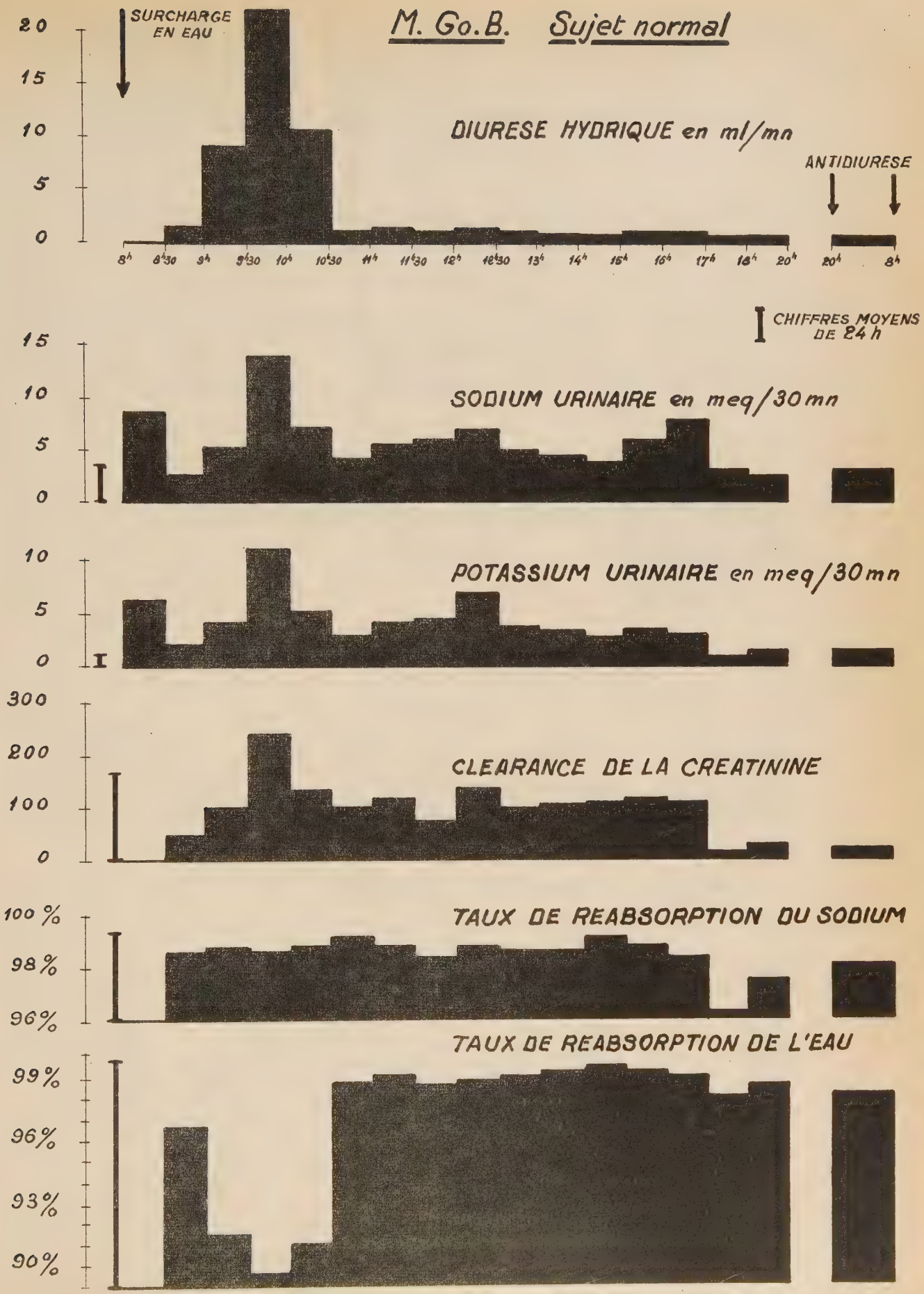
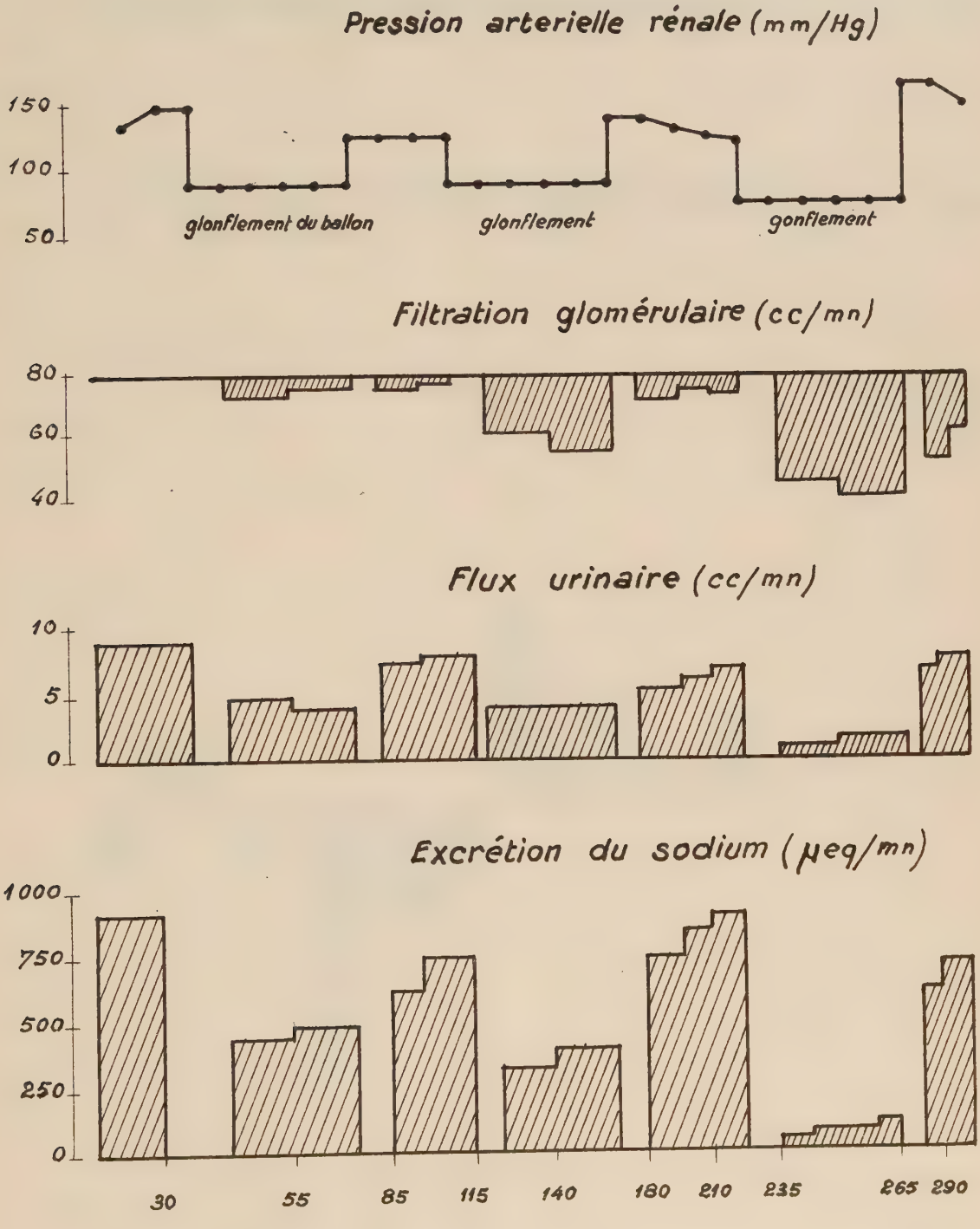
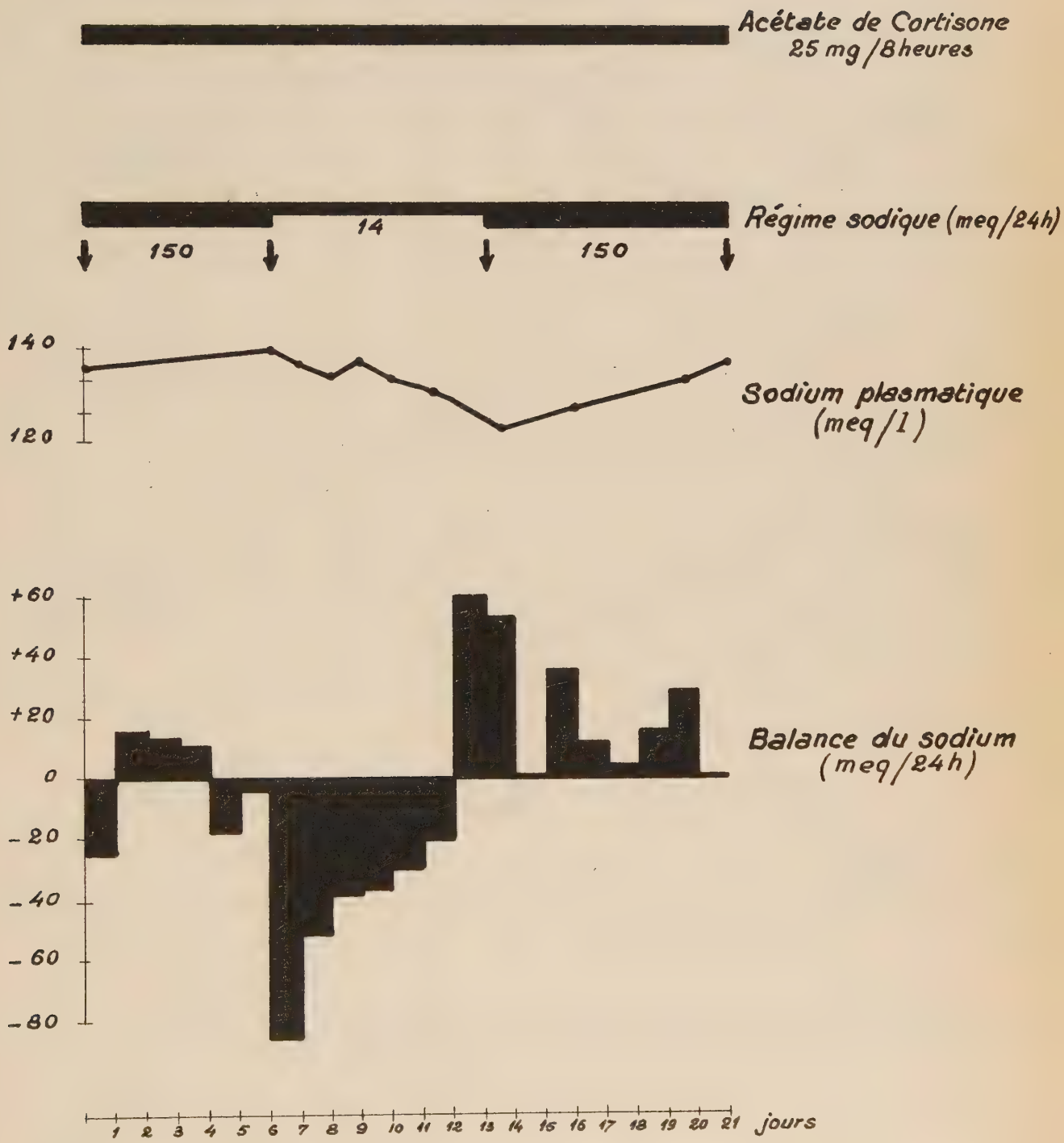

M. Go.B. Sujet normal
SURCHARGE EN EAU
20
15
10
5
0
DIURESE HYDRIQUE en ml/mn
ANTIDIURESE
8h 8h30 9h 9h30 10h 10h30 11h 11h30 12h 12h30 13h 14h 15h 16h 17h 18h 20h 20h 8h
CHIFFRES MOYENS DE 24 h
15
10
5
0
SODIUM URINAIRE en meq/30mn
10
5
0
POTASSIUM URINAIRE en meq/30mn
300
200
100
0
CLEARANCE DE LA CREATININE
100 %
98 %
96%
TAUX DE REABSORPTION DU SODIUM
TAUX DE REABSORPTION DE L'EAU
99%
96%
93%
90%

Fig. n° 19

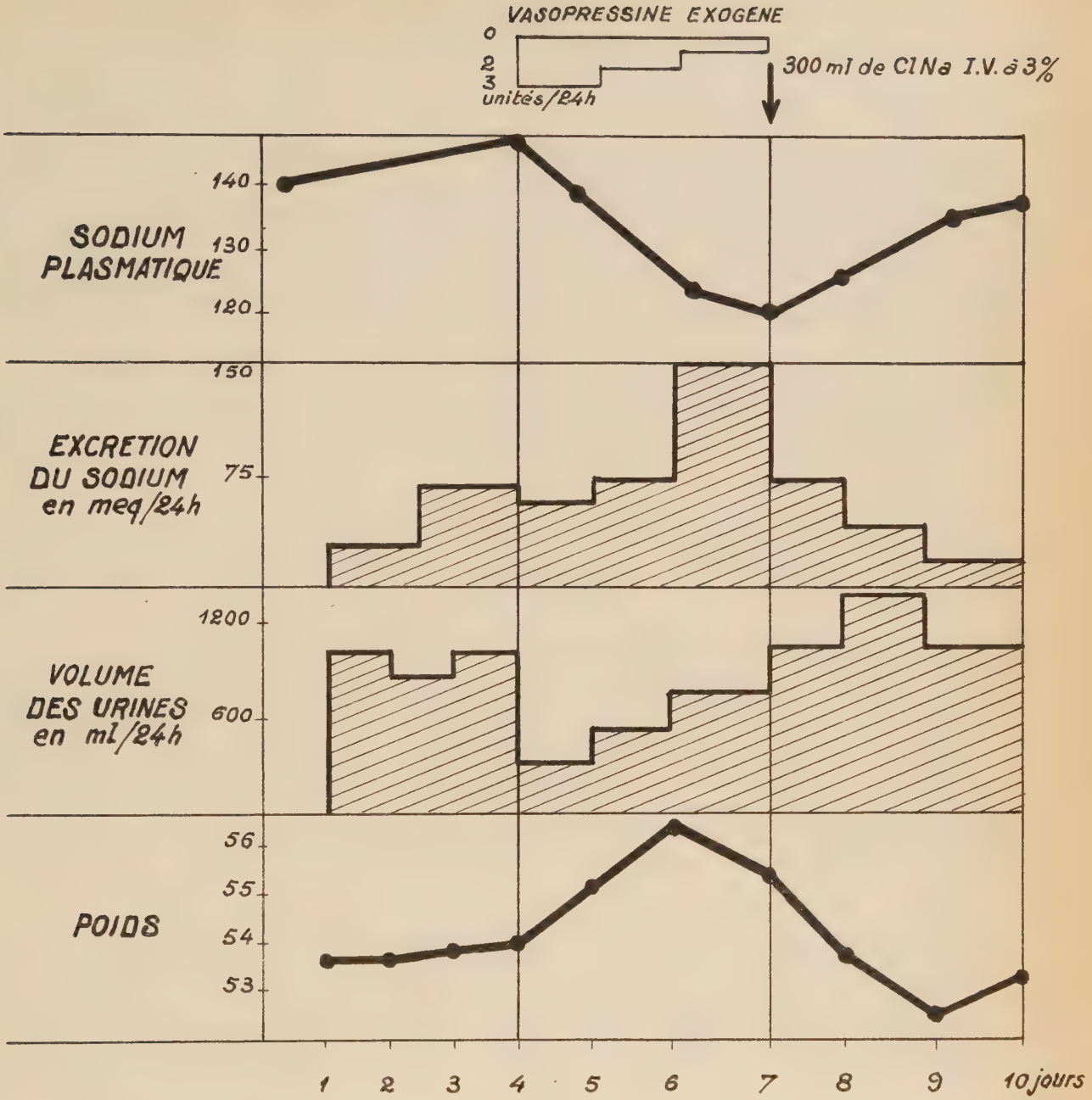
Effets des modifications de la filtration glomérulaire produits par tamponnement de l'artère rénale sur le flux urinaire et l'excretion de sodium



_ Fig. n° 20 _


Acétate de Cortisone
25 mg / 8 heures
Régime sodique (meq/24h)
150
14
150
140
120
Sodium plasmatique
(meq/l)
+60
+40
+20
0
-20
-40
-60
-80
Balance du sodium
(meq/24h)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
jours

_ Fig. n° 21 _



D'après LEAF A, BARRTTER F.C., SANTERS R.F. et WRONG O.
J. Clin. Investing. 32 : 868 : 878 _ 1953

— Fig. n° 22 —

C O N C L U S I O N S

Les mouvements de l'eau et des électrolytes dans l'insuffisance surrénale sont étudiés depuis bien longtemps déjà. Si, sur le plan clinique, les hormones corticosurrénaliennes actuellement à la disposition du praticien permettent d'équilibrer parfaitement les malades atteints de maladie d'Addison et d'insuffisance antéhypophysaire, sur le plan biologique de nombreuses inconnues persistent encore sur le mécanisme d'action de ces hormones et sur leur rôle dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes.

Le métabolisme des électrolytes dans la maladie d'Addison est le mieux connu. On sait depuis longtemps que la fuite sodique par incapacité du tubule rénal à réabsorber suffisamment le sodium est la caractéristique majeure de l'insuffisance surrénale primitive.

Ce diabète sodique est dû à la carance en aldostérone, l'hormone minéralocorticoïde naturelle. Son administration à doses adéquates corrige complètement le trouble minéral de l'addisonnien, en rétablissant une réabsorption tubulaire du sodium satisfaisante.

La diminution de l'excrétion du potassium de l'addisonnien est également une conséquence de la carence en aldostérone. Les mouvements du potassium dépendent en grande partie des mouvements du sodium, en conséquence des mécanismes d'échanges tubulaires distaux entre les ions sodium et potassium. Mais il apparait probable aussi que le potassium joue un rôle direct dans la sécrétion des minéralocorticoïdes. L'augmentation du régime en potassium augmente la sécrétion d'aldostérone, surtout quand elle est associée à une diminution du régime en sodium. Bien des inconnues existent encore quant au métabolisme du potassium dans l'insuffisance surrénale.

- Les troubles des mécanismes d'échanges ioniques dans le tubule distal aboutissent également à une impossibilité par le rein à excréter les ions H et ammonium, d'où une tendance à l'acidose extracellulaire, avec baisse des bicarbonates du sang, et baisse plus importante du chlore que du sodium dans les insuffisances surrénales aiguës. Ces troubles sont également corrigés par l'administration d'hormones minéralocorticoïdes, Desoxycorticostérone ou aldostérone.

- Les troubles du métabolisme de l'eau sont beaucoup plus complexes. On sait que dans la maladie d'Addison existe une opsiurie importante, une perte du pouvoir du rein d'éliminer en un temps normal une surcharge en eau. Il existe une rétention d'eau. L'intoxication par l'eau est un symptôme bien connu de l'insuffisance surrénale aiguë, où elle demande le traitement le plus urgent. On sait aussi que ce trouble du métabolisme de l'eau est dû à la carence en hormones glucocorticoïdes, cortisol et cortisone.

Nous avons au cours de notre étude précisé ce trouble grâce à l'étude de la clearance de l'eau libre, en utilisant le test de Soffer classique, mais en étudiant une série de paramètres du métabolisme des électrolytes et de l'eau au cours de ce test.

Sous surcharge en eau les grandes caractéristiques de la déficience en cortisol apparaissent nettement et il apparait alors des relations entre les mouvements des électrolytes et de l'eau dont toutes ne sont pas clairement expliquées.

Dans la maladie d'Addison, nous avons retrouvé une opsiurie considérable, une altération sévère du pouvoir de dilution, une altération du pouvoir de concentration expliquée par la perte de l'efficacité du phénomène du contre-courant, une diminution de la filtration glomérulaire, expliquée en partie seulement par la réduction du flux plasmatique rénal, enfin et surtout une réabsorption anormalement élevée d'eau et une clearance de l'eau libre constamment négative en phase de diurèse maxima, comme en phase d'antidiurèse. Nos études de clearance de l'eau libre au cours du test de Soffer nous ont montré l'ampleur du trouble de l'élimination de l'eau libre, quand on la compare aux résultats d'un sujet normal.

Le traitement minéralocorticoïde est sans effet sur le métabolisme de l'eau. Nous avons même montré que l'administration de DOCA seule à un sujet addisonnien aggrave le trouble du métabolisme de l'eau au cours du test de surcharge en eau. Alors que dans des bilans quotidiens il apparait bien une augmentation de la clearance glomérulaire sous l'effet de la Desoxycorticostérone, par augmentation de la réabsorption du sodium et expansion du volume extracellulaire, sous charge en eau, la clearance glomérulaire baisse progressivement, contrairement au sujet normal, et le pouvoir de dilution apparait plus altéré. Ceci est probablement dû au fait que la réabsorption accrue de sodium entraine une réabsorption d'eau augmentée.

Le traitement par l'hydrocortisone corrige au mieux les troubles du métabolisme de l'eau. Il augmente la filtration glomérulaire, diminue l'opsiurie, améliore de façon excellente le pouvoir de dilution et aussi le pouvoir de concentration, fait apparaitre une clearance de l'eau libre positive sous charge en eau et une diminution de la réabsorption de l'eau également sous charge en eau. C'est alors que se pose un problème non résolu.

De nombreux travaux sur la réabsorption anormale de l'eau dans la maladie d'Addison, c'est-à-dire, comme nous l'avons montré, sur un abaissement insuffisant de la réabsorption de l'eau au cours d'une surcharge en eau, ont abouti à la notion d'hypervasopressinisme dans la maladie d'Addison ; hypervasopressinisme, soit absolu, soit plutôt dû à la perte du contrôle physiologique de la sécrétion d'hormone antidiurétique par le cortisol.

D'autres travaux et des observations cliniques semblent en fait montrer un rôle direct de la cortisone sur la réabsorption tubulaire de l'eau. La cortisone aurait un effet inhibiteur sur la réabsorption de l'eau. En fait, les deux mécanismes ne s'excluent peut-être pas ; hypervasopressinisme d'une part, absence de cortisol d'autre part, peuvent concorder pour entrainer cette réabsorption anormale d'eau.

Le traitement par l'hydrocortisone aggrave, cependant, à la longue, le trouble du métabolisme des électrolytes, en augmentant la fuite du sodium.

L'équilibre parfait de l'addisonnien n'est réalisé que par le traitement à la fois minéralocorticoïde et glucocorticoïde. Les bilans biologiques confirment bien les résultats cliniques. Les meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus avec à la fois la Désoxycorticostérone et l'hydrocortisone.

Nous avons également étudiéle trouble du métabolisme des électrolytes et de l'eau dans un cas d'insuffisance antéhypophysaire. Une fuite sodique importante existait dans notre cas, contrairement à beaucoup d'insuffisances antéhypophysaires, où seuls les glucocorticoïdes sont déficients. Elle doit s'expliquer par l'ancienneté de la maladie ayant entrainé une atrophie de la surrénale avec diminution de la sécrétion d'aldostérone. Le trouble du métabolisme de l'eau était cependant primordial, avec une opsiurie notable, une atteinte du pouvoir de dilution, une diminution de la clearance glomérulaire, une réabsorption anormale de l'eau sous surcharge en eau et surtout une clearance de l'eau libre constamment négative sous surcharge en eau.

Le traitement par l'hydrocortisone corrigeait totalement les troubles du métabolisme de l'eau, comme dans la maladie d'Addison, mais augmentait la fuite sodique, obligeant à adjoindre une minéralocorticoïde au traitement.

A propos des mouvements rapides du sodium sous surcharge en eau, dont la liaison aux mouvements de l'eau n'assure pas l'entière explication, nous avons posé le problème non résolu d'une intervention rapide de l'aldostérone, par ses effets vasculaires peut-être, et sous contrôle intracranial probable sur les mouvements du sodium.

Finalement, nous pouvons dire que les mouvements des électrolytes dans l'insuffisance surrénale étaient assez bien connus, ceux de l'eau le sont beaucoup moins. L'étude de la clearance de l'eau libre apporte des précisions irremplaçables sur ces mouvements de l'eau. Les études dynamiques apportent énormément de renseignements sur ces métabolismes en montrant les mouvements relatifs des électrolytes et de l'eau en réponse à divers stimulus. Elles montrent sous un jour nouveau des faits connus et sont susceptibles de faire apparaitre de nouvelles données. C'est dans cet esprit que nous avons envisagé l'ensemble de cette étude à l'aide de nombreux paramètres du métabolisme de l'eau et des électrolytes mesurés au cours du test de surcharge en eau.

=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=

Vu, le Président de Thèse

Professeur TURIAF.

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET.

Vu, et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

ALBEAUX-FERNET (M) et CHABOT (J) - Application de la physiopathologie moderne de la cortico-surrénale à l'étude d'un cas de maladie d'Addison.
Sem. Hôp. Paris I949, 25, 2I60

ALBEAUX-FERNET (M), CHABOT (J), ROMANI (J.D.) et TCHOBROUTSKY (J)

Un cas de nécrose hypophysaire du post-partum.
Soc.Méd.Hôp.Paris I956 ; séance du 3 Février.

ALBEAUX-FERNET (M.), BUGARD (P.) et ROMANI (J.D.),

Excitabilité neuromusculaire en clinique. Variations hormonales et métaboliques -applications à la fatigue.
Presse Méd. I957, 6 5, 6I.

ALBEAUX-FERNET (M.), ROMANI (J.D.), CHABOT (J.), Mme. KELLER (A.), GELINET (M.) et AUFFRET (M.)

Etude clinique et métabolique de l'Aldostérone synthétique au cours de l'insuffisance surrénale.
Soc.Endocr., I96I (séance du 2 Février)

AXELRAD (B.S.) and LUETSCHER (J.A.)

Adrenal cortical activity in normal man on diets of low sodium content.
J.Clin.Investigation 33 : 9I6,I954.

AYRES (P.J.), BARLOW (J.), GARROD (O.), TAIT (S.), TAIT (J.F.) and WALKER (G.)

Correlation of adrenal stéroïd concentration and changes in electrolyte metabolism.
Scand.J. Clin.Lab.Investig.,I957, I0 (supplt.3I), 29

AZERAD (E.) GATHA (J.) et REINBERG (A.).

Disparition du rythme nycthéméral de la diurèse et de la kaliurie dans 8 cas d'insuffisance surrénale
Ann.Endocr.Juil-Août I957, I8 , n° 4, 484-49I,

AZERAD (E.), REINBERG (A.), GATHA (J.) et LESTRADET (H.)

Intérêt des dosages de potassium et de sodium dans le plasma et les urines pour la surveillance du traitement des insuffisants surrénaux
Ann.Endocr.I955, I6 , 395

BARGER (A.C.), BERLIN (R D.) and TULENKO (J.F.)

Infusion of aldostérone, 9α fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanaesthetized dogs : effect on electrolyte and water excrétion
Endocrin.62 : 804,I958

BARRTTER (F.C.), LIDDIE (G.W.), DUNCAN (L.E.Jr), BARKER (J.K.) and DELEA (C.S.)

The regulation of aldosterone excretion in man : the role of fluid volume
J. Clin.Investig.35 : I306,I956

BASKIN (J.L.), KEITH (H.M.) et SCRIBNER (B.H.)

Water metabolism in water intoxication; review of basic concepts
A.M.A.J. Dis.Child., I952, 83, 6I8

BAUMANN (E.J.) and KERLAND (S.)

Changes in inorganic constituents of blood in surrenalectomized cats and rabitts
J.BICL.Chem. 7I : 28I,I927

BLCK (J.C.) GIROUD (C.J.P.), DYRENFURTH (I.) and VENNING (E.H.)

The metabolic effects of intravenously admnistered aldosterone in a totally adrenalectomized human
Canad.J.Biochem.Physiol., I955, 33, 884

BERLINER (R.W.), LEVINSKY (N.G.), DAVIDSON (D.G.) and EDEN (M.)

Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone
Am. J.Med. 24 : 730,958

BIRNIE (J.), JENKINS (W), EVERSOLE (W.) and GAUNT (R.)

An antidiuretic substance in the blood of normal and adrenalectomized rats
Proc.Soc.Exp.Biol., I949, 70 , 83

BONGIOVANNI (A.M.)

Fluid therapy in adrenocortical failure
Pediat.Clin.North-America, I959, 6, 209

BRUEGGER (Y.), ERNST (S.P.D.) and ENGEL (E.)

Intoxication par l'eau avec coma dans un syndrôme de Sheehan
Praxis, I958, 48, 430

CACHERA (R.) et BARBIER (P.)

Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison et au cours de son traitement hormonal
Bull.mém.Soc.Med.Hôp.Paris, I94I, 57, 492

CHALMERS (T.) and LEWIS (A.A.G.)

The effect of adrenocorticotropic hormone on the diuretic response to water in panhypopituitarism
Lancet, 2 : II59, I952

CHART (J.J.), HETZEL (N.) and GAUNT (R.)

Effect of new adrenal steroïds on electrolyte and water excretion
Proc.Soc.Exp.Biol., I956, 9I, 73

CIEGHORN (R.A.) and FOWLER (J.L.A)

Fluid, electrolyte, gastrointestinal and hair changes in adrenalectromized-sympathectomized dogs
Canad.J.Biochem.Physiol. I957, 35, 983

COHN (C.)

Endocrine influences on renal function,
in Progress in Clinical Endocrinology,ed.by S.Soskin, New-York, Grune and Stratton, I950, p.6I8

COURNOT (L.)

Propriétés non sexuelles de l'hormone mâle
Thèse Paris I952, n° 776 - I4 - 2 : 90973

CRABBE (J.) and NICHOLS (G.)

Effect of adrenalectomy and aldosterone on sodium concentration in renal medulla of hydropenic rats
Proc.Soc.Exp.Biol., I959, IOI, I68

CRABBE (J.), REDDY (W.J.), ROSS (E.J.) and THORN (G.W.)

The rôle of the adrenal cortex in the normal adaptation to dietetary sodium deprivation
J.Clin.Endocr.and Metabolism I958, I8, II47

CRABBE (J.), REDDY (W.J.), ROSS (E.J.) and THORN (G.W.)

The stimulation of aldosterone secretion by adrenocorticotropic hormone (ACTH)
J.Clin.Endocr.and Metabolism, I9 : II85, I959

CUTIER (R.E.), KLEEMAN (C.R.), KOPLOWITZ (J.), MAXWELL (M.H.) and DOWLING (J.T.)

Mécanismes des troubles de l'élimination hydrique dans l'insuffisance surrénale et hypophysaire III. L'action de l'augmentation du volume extracellulaire ou du volume plasmatique ou des deux sur les troubles de la diurèse
J.of Clin.Investig. Juil. I962, 41, N° 7 - I524 - I530

DALE (R.A.)

The adreno-cortical control of sodium metabolism
J.Endocr., I956, I4, I7I

DAVIS (J. O.), CAPENTER (C.C.J.), AYERS (C.R.), HOLMAN (R.E.) and BAHN (R.L.)

Evidence for secretion of an aldosterone stimulating hormone by the kidney
J. CLin. Investig. 40 : 684, I96I

DAVIS (J.O.) and HOWELL (D.J.)

Comparative effects of ACTH, cortisone and DOCA on renal function electrolyte excretion, and water exchange in normal dogs
Endocrinology 52 : 345, I953

DESAULLES (P.A.)

Comparison of the effects of aldosterone, cortexone and cortisol on adrenalectomized rats under various salt loads.
Intern. Symp. aldosterone, I958, J. et A. CHURCHILL, édit., (Londres) p.29

DINGMAN (J.F.)

Hypothalamus and the endocrine control of sodium and water metabolism in man
Am.J. Med. Sc., I958, 235, 79

DINGMAN (J.F.) et DESPOINTES (R.H.)

Hypothalamic action of adrenal steroids
J. Clin.Endocr. and Metabol. I956, I5, I936

DINGMAN (J.F.) et DESPOINTES (R.H.)

Adrenal Steroids and water metabolism
J. Clin.Investig., I957, 36, 882

DINGMAN (J.F.), FINKENSTEADT (J.T.), LAIDLAW (J.C.), RENOLDS (A.E.), JENKINS (D.), MERRIL (J.P.) and THORN (G.W.)

Influence on intravenously administered adrenal steroids on sodium and water excretion in normal and addisonian subjects
Metabolism, I958, 7, 608

DINGMAN (J.F.) and THORN (G.W.)

Cortisone inhibition of ADH secretion from the neuro-hypophysis
J. CLin. Endocr. and Metab., I955, I5, 87I

DONNEL (G.N.) LITMAN (N.) and ROLDAN (M.)

Pseudohypo-adrenalocorticism, renal sodium loss, hyponatremiaand hyperkaliemia due to a renal tubular insensitivity to mineralocorticoids
A. M. A. J. Dis. Child., I959, 97, 8I3

DULCE (H.J.), GUNTHER (T.) and SCHUTTE (E.)

Influence of adrenalectomy on water and electrolyte metabolism of organes
Scand. J. Clin. Lab. Invest., I957, I0 (Spt.3I), 265

Editorial

Hypotension and adrenal insufficiency
N. Y. State J. Med., I958, 58, 2265

ELKINTON (J.R.) , DANOWSKI (T.S.) and WINCKIER (A.W.)

Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydratation
J. Clin. Invest., I946, 25, I20

ENGEL (E.), DUCKERT (A.) et MACH (R.S.)

Action de l'aldosterone synthétique sur le metabolisme de l'eau et des électrolytes chez un addisonien
Schweiz.Med. Wschr., I958, 88, I84

FARRELL (G.), KOLETSKY (S.) and LAPHAM (L.W.)

Decreased aldosterone secretion following pinealectomy
Federation Proc., I8 : 44, I959

FARRELL (G.L.), RAUSCHKOLB (E.W.) and KOLETSKY (S.)

Secretion of aldosterone by hypophysectomized dogs
J. Clin. Endocr. and Metab., I955, I5, 852

FARRELL (G.L.), RAUSCHKOLB (E.W.) and ROYCE (P.C.)

Secretion of aldosterone by the adrenal of the dog; effects of hypophysectomy and ACTH
Am. J. Physiol., I955, I82, 269

FINKENSTAEDT (J.T.), DINGMAN (J.F.), JENKINS (D.), LAIDLAW (J.C.) and MERRILL (J.P.)

The effect of intravenous Hydrocortisone and Corticosterone on the diurnal rhytm in renal function and electrolyte equilibria in normal and addisonian subjects
J. Clin. Investig., 33, 933, I954

FLANAGAN (J.B.), DAVIS (A.K.) and OVERMAN (R.R.)

Mechanism of extracellular sodium and chloride depletion in the adrenalectomized dog
Am. J. Physiol., I950, I60, 89

FREGLY (M.J.)

NaCl appetite of adrenalectomized rats
Proc. Soc. Exp. Biol., I958, 97, I44

FREGLY (M.J.)

Specificity of the sodium chloride appetite of adrenalectomized rats; substitution of lithium chloride for sodium chloride
Am. J. Physiol., I958, I95, 62I

FRIEDBERG (C.K.)

Heart Kidney and Electrolytes (Saunders) I962

FRIEDMAN (S.M.), NAKASHIMA (M.) and FRIEDMAN (C.L.)

The extra-renal effect of adrenalectomy on sodium and potassium distribution in the rat
Endocrinology, I958, 62, 259

GARROD (O.) and BURSTON (R.A.)

The diuretic response to ingested water in Addison's disease and panhypopituitarism and the efficacy of cortisone thereon
Clin. Sc., Mai I952, II, N° 2, II3 - I28

GARROD (O.), DAVIES (S.A.) and CAHILL (G.)

The action of Cortisone and Desoxycorticosterone Acetate on glomerular filtration rate and sodium water exchange in the adrenalectomized dog
J. Clin. Investig., 34, 76, I955

GAUDINO (M.) and LEWITT (M.F.)

Influence of the adrenal cortex on body water distribution and renal function
J. Clin. Investig., 28, I487, I944

GAUNT (R.)

Water diuresis and water intoxication in relation to adrenal cortex

Endocrinology, 1944, 34, 400

GAUNT (R.)

Animal experiments relating to water diuresis tests for adrenal insufficiency
J. Clin. Endocr., I946, 6, 595

GAUNT (R.) and BIRNIE (J.H.)

Hormones and body water
C.C. Thomas, edit. (Springfield), I957

GAUNT (R.), BIRNIE (J.H.) and EVERSOLE (W.J.)

Adrenal cortex and water metabolism
Physiol. Rev., I949, 29, 28I

GAUNT (R.), CORDSEN (N.) and LILING (M.)

Water intoxication in relation to tyroid and adrenal function
Endocrinology, I944, 35, I05

GAUNT (R.), LLOYD (C.W.) and CHART (J.J.)

The adrenal - neuro hypophysial inter-relationship.
Proc. 8 th Symp. Colston Res. Soc., I956, VIII, 233

De GENNES (L.) et LAROCHE (C.)

Les mouvements de l'eau dans la maladie d'Addison. Leur rapport avec les variations de tension artérielle
Sem. Hôp. Paris, 7 Juil. I945, N° 25, 688 - 694

GERSH (J.) and GROLLMANN (A.)

Kidney function in adrenal cortical insufficiency
Am. J. Physiol., I939, I25, 66

GILL (J.R. jr), GANN (D.S.), DEIEA (C.S.) and BARRTTER (F.C.)

Correction of the defect in water excretion in untreated Addisonian patients by volume expansion alone
Clin. Research, 7, 254, I959

GILL (J.R. Jr) andcoll.

Rétablissement de la diurèse aqueuse chez les addisonniens par augmentation du volume du liquide extracellulaire
J. Clin. Investig., Mai I962, N° 5, I078 - I085

GINETZINSKY (A.G.)

Role of hyaluronidase in the reabsorption of water in renal tubules : the mechanism of action of the antidiuretic hormone
Nature, I958, I82, I2I8

GOTTSCHALK (C.W.) and MYLIE (M.)

Am. J. Physiol., I96, 927, I959

GREENE (J.A.), DAVID (A.) and JOHNSTON (G.W.)

Effect of adrenal cortical extract, DOCA and added potassium upon electrolyte balance in normals and Addison's disease
J. Clin. Endocrinol. and Metabol., 2, 49,I942

GROSS (F.) and DETTBARN (W.D.)

Water and salt loading in adrenalectomized dogs treated with cortexone, aldosterone, and 9α Fluorocortisol
Acta endocr., I956, 22, 335

GROSS (F.) and GYSEL (H.)

The action of electrocortin in the adrenalectomized dog
Acta Endocr., I954, I5, I99

HARRISON (H.E.) and DARROW (D.C.)

The distribution of body water and electrolytes in adrenal insufficiency
J. Clin. Investig., I938, I7, 77

HARRISON (H.E.) and DARROW (D.C.)

Renal function in experimental adrenal insufficiency
Am. J. Physiol., I25, 63I, I939

HARROP (G.A.), SOFFER (L.J.), ELLSWORTH (R.) and TRESCHER (J.H.)

Studies on the suprarenal cortex III - Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in dogs
J. Exp. Med., I933, 58, I7.

HAWMI (G.J.) and BROWN (D.B.)

Effects of carbonic anhydrase inhibitor in Addison's disease
The Endocrine Society, I954; Abst Noll 7

HAYDAR (N.A.) LAIDLAW (J.C.), REDDY (W.J.) and THORN (G.W.)

Addison's disease with normal basal secretion of I7 hydroxy-corticoids
J. Clin. Endocrinol., I5, 858, I955

HILLS (A.G.), CHALMERS (T.M.), WEBSTER (G.D.) and ROSENTHAL (O.)

Adrenal cortical regulation of the distribution of water and electrolytes in the human body
J. Clin. Investig., I953, 32, I236

HILLS (A.G.), WEBSTER (G.D.), ROSENTHAL (O.), DOHAN (F.C.), RICHARDSON (E.D.), ZINTEL (H.A.) and JEFFERS (W.A.)

Quantitative evaluation of primary adrenal cortical deficiency in man
Am. J. Med., I6, 328, I954

HILLS (A.G.), ZINTEL (H.A.) and PARSON (D.W.)

Observations of human adrenal cortical deficiency, with special reference to replacement therapy with cortisone
Am. J. Med., I956, 2I, 558

HUDSON (J.B.), CHOBANIAN (A.V.), and RELMAN (A.S.)

Hypoaldosteronism; a clinical study of a patient with an isolated adrenal mineralo-corticoid deficiency resulting in hyperkaliemia and Stokes-Adams attacks
New-England J. Med. I957, 257, 529

HUSBY (J.), LUNDBAEK (K.), and MALMROS (R.)

Creatinine clearance and electrolytes patterns after hypophysectomy
Acta Med. Scand., I957, I57, 209

JADRESIC (A.), CARRASC (M.) et LOPEZ (E.)

Le test de surcharge aqueuse pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale corticale
Lancet 24 Fév. I962 N° 7226, 40I-402

JENKINS (D.), FORSHAM (P.H.), LAIDLAW (J.C.), REDDY (W.J.) and THORN (G.W.)

Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency
Am. J. Med., I8,3, I955

KEPLER (E.J.), ROBINSON (F.J.) and POWER (M.H.)

Diagnostic value of certain studies of renal functions in cases of Addison's disease
J.A.M.A., I942, II8, I404

KLEEMAN (C.R.) KOPLOWITZ (J.M.) and MAXWELL (M.H.)

The acute effect of 6 methylprednisolone (Medrol R) on the impaired water excretion of adrenal and pituitary insufficiency
Proc. Soc. Biol. Med. I00, 6I5, I959

KLEEMAN (C.R.), MAXWELL (M.H.) and ROCKNEY (R.E.)

Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency : I. The role of altered glomerular filtration rate and solute excretion
J. Clin. Investig. 37, I799, I958

KLEEMAN (C.R.), KOPLOWITZ (J.M.), MAXWELL (M.H.), CUTLER (R.) and DOWLING (J.T.)

Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency : II Interrelationships of adrenal cortical steroids and antidiuretic hormone (ADH) in normal subjects and in diabetes insipidus
J. Clin. Investig. 39, I472, I960

KLEEMAN (C.R.), KOPLOWITZ (J.M.), MAXWELL (M.H.), CUTLER (R.E.) and DOWLING (J.T.)

Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency : III The effect of extracellular and/or plasma volume expansion on the impaired diuresis
Submitted for publication

KOPLOWITZ (J.M.) and KLEEMAN (C.R.)

Clinical uses of adrenal steroids

KOPLOWITZ (J.M.), KLEEMAN (C.R.), MAXWELL (M.H.) and DOWLING (J.T.)

Mineralocorticoid-glucocorticoid antagonism with reference to sodium excretion
Clin. Res. 7, 65,I959

KRUCK (F.)

Extrarenale Electrolyteverschiebungen unter Einwirzkung von Aldosteron
Klin. Wschr. (Berlin), I959, 37, 625

KUNZ (H.A.) et SULSER (F.)

Bezihehung zwischen Nebenniere und aktiven Kationentransport
Experientia, I958, I4, 278

LAWDIN (E.), KLEEMAN (C.), RUBIN (...) and EPSTEIN (F.)

Studies on alcohol diuresis III. The response of ethyl alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance
J. Clin. Investig., 35, 386, I956

LANTHIER (A.) and GRIGNON (L.E.)

Clinical studies on the control of sodium and water metabolism in panhypopituitarism
Am. J. Med. Sc. 236, 353, I958

LAPORTE (A.), GOULON (...), MERCIER (J.N.) et LEBORGNE (P.)

Paralysies récidivantes avec hyperkaliémie, secondaires à l'ingestion répétée de K Cl chez un addisonnien traité
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, I958, 74, 935

LEAF (A.) BARRTTER (F.C.), SANTOS (R.F.) and WRONG (O.)

Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressine is a function of water retention
J.Clin.Investg. 32 : 868, I953

LEVY (M.S.)

Oral use of Cortisone in chronic adrenal cortical insufficiency - Study of six cases.
J.A.M.A. I49, 4II, I952

LEVY (M.S.), POWER (M.H.) and KEPLER (E.J.)

The specificity of the " water test " as a diagnostic procedure in Addison ' s disease
J.Clin.Endocr. I946, 6, 607

LEWIS (A.), SLESSOR (A.), BURSTON (R.) and GARROD (O.)

Aspect of renal function in Addison's disease and hypopituitarism.
Proc.Roy.Soc.Med., I952, 45, 63

LIDDLE (G.W.) DUNCAN (L.E.) and BARRTTER (F.C.)

Dual mechanism regulating adrenocortical function in man
Am.J. Med. I956, 380

LIEFOOGHE (J.)

Structure et fonctionnement du rein dans leurs rapports avec le cortex surrénal
Thèse Med. (Lille) I953

LIPSETT (M.B.) and PEARSON (O.H.)

Pathophysiology and treatment of adrenal cris
New-England J. Med., I956, 254, 5II

LIPSETT (M.B.) and PEARSON (O.H.)

Sodium depletion in adrenalectomized humans
J.Clin.Investig., I958, 37, I394

LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), HIOCCO (D.) et DELAVILLE (M.)

Forme minérale pure de la maladie d'Addison à type d'hypoaldostéronisme
Presse Med., 64, 80I, I956

LLOYD (C.W.)

Some clinical aspects of adrenocortical and fluid metabolism.
Recent Prog. Horm. Res., I952, 7, 469

LLOYD (C.W.) and LOBOTSKY (J.)

Serum antidiuretic substances and urinary corticosteroid in the humain
J.Clin.Endocr., I0, 3I8, I950

LOEB (R.F.)

Chemical changes in the bloot in Addison's disease
Sciences, 76, 420, I932

LOEB (R.F.)

Effect of sodium chloride in treatment of a patient with Addison's disease
Proc. Soc. Exp. Med., I933, 30, 808

LOEB (R.F.) ATCHIEY (D.W.), BENEDICT (E.M.) and IELAND (J.)

Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to the excretion of sodium
J.Exp. Med., I933, 57, 775

LOTSPEICH (W.D.)

The effect of adrenalectomy on the renal tubular reabsorption of water in the rat
Endocrinology, I949, 44, 3I4

LUETSCHER (J.A.) and AXELROD (B.J.)

Increased aldosterone output during sodium deprivation in normal men.
Proc. Soc. Exp. Biol., I954, 87, 650

LUETSCHER (J.A.) and CURTIS (R.H.)

Aldosterone : observations on the regulation of sodium and potassium balance.
Ann. Int. Med., I955, 43, 658

LUNDBAEK (K.), MALMROS (L.) and RASMUSSEN (P.)

Pituitary coma with dehydratation and loss of salt.
Acta. Med. Scand., I958, I60, 49I

MAHOUDEAU (D.), TROISIER (S.), GILBERT et Melle IEMPERIERE

L'épreuve de Robinson, Power et Kepler. Sa valeur dans le diagnostic de l'insuffisance corticosurrénale
Ann. Endocr., I950, II, n° 2 , I64 - I68

MARKS (L.Y.) and FEIT (E.)

Flaccid quadriplegia, hyperkaliemia and Addison's disease
Arch. Med. Int., I953, 9I, 56

MARTIN (M.M.)

Combined anterior pituitary and neurohypophyseal insufficiency. Studies of body fluid spaces and renal function.
J. Clin. Invest., I959, 38, 882

Mac LEAN (J.P.), LIPSETT (M.B.) LI (M.C.), WEST (C.D.) and PEARSON (O.H.)

Regulation of salt metabolism after hypophysectomy in man
J. Clin. Endocr., I957, I7, 346

MENDENSOHN (M.L.) and PEARSON (O.H.)

Alterations in water and salt metabolism after bilateral adrenalectomy in man
J. Clin. Endocr. and Metab., I955, I5, 409

MERTENS (H.G.) et BRUNE(G.)

Untersuchungen uber die hormonale regulation des Wasser, Natrium und Kalium Haushaltes beim Menschen. I. Ergebnisse bei völlstandingen ausfall des Hypophysenworder aud interleppens.
Klin. Wschr., I958, 36, I07I

MOLNAR (G.D.), MATTOX (V.R.), MASON (H.L.) and POWER (M.H.)

Chronic adreno-cortical dysfunction including adosterone deficiency; studies of steroïd and electrolyte metabolism.
J. Clin. Endocr. and Metab., I959, I9, I023

MOSES (A.M.) GABRILOVE (J.L.) and SOFFER (L.J.)

Simplified water loading test in hypoadrenocorticism and hypothyroidism
J. Clin. Endocr. and Metab., I958, I8, I4I3

MULIER (A.F.) et ENGEL (E.)

Etude comparative entre l'aldostérone et la cortexone chez l'addisonnien et le sujet normal
Helv. Med. Acta , I955, 22, 490

MULLER (A.F.) ENGEL (E.) et RIONDEL (A.M.)

L'influence de l'ACTH dans l'insuffisance surrénale secondaire
Helv. Med. Acta, I957, 24, 435

MULLER (A.F.), RIONDEL (A.M.) et MANNING (E.L.)

Influence de l'ACTH sur la sécrétion de l'aldostérone
Helv. Med. Acta, I956, 23, 572

MUNRO (D.S.)

The action of fludrocortisone and aldosterone on sodium and potassium metabolism in Addison's disease
Clin.Sc., I7, 205, I958

NEWMAN (A.E.) REDGATE (E.S.) and FARRELL (G.)

The effects of diencephalic-mesencephalic lesions on aldosterone and hydrocortisone secretion
Endocrinology, 63, 723, I958

O'DONNEL (W.M.) FAJANS (S.J.) and WEINBAUM (J.G.)

Human adrenal cortex after administration of ACTH and cortisone
Arch. Intern. Med., 88, 28, I95I

OLEESKY (S.)

Un test specifique de la diurèse hydrique pour l'insuffisance cortico-surrénale
Lancet., I8 Av. I953, 264, n° 6764, 768 - 770

OLEESKY (S.) and STANBURY (S.W.)

Effect of oral cortisone on water diuresis in Addison's disease and hypopituitarism
Lancet., I95I, 2 , 644,

PEDERSON (J.) and SONDERGAARD (E.)

Partial Addison's disease
Acta Endocrinol, 24, 370, I957

PITTS (R.F.)

Effects of adrenal cortical hormones on renal function
3 rd. Conf Adrenal Cortex Josiah Macy Found (N.Y.), I952

RAISZ (L.G.), Mc NEELY (W.F.), SAXON (L.) and ROSENBAUM (J.D.)

The effects of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man
J. Clin. Investg., 36, 767, I957

RAUSCHKOIB (E.W.), FARRELL (G.L.) and KOLETSKY (S.)

Aldosterone secretion after hypophysectomy
Am. J. Physiol., I956, I84, 55

REFORZO, MEMBRIVES (J.), POWER (M.H.) and KEPLER (E.J.)

Studies on the renal excretion of water and electrolytes in cases of Addison's disease
J. Clin. Endocr . and Metab., 5, 76, I945

REIDENBERG (M.M.) OHLER (E.A.) and SEVY (R.W.)

Cardiovascular responses to norepinephrine in acute adrenal insufficiency
Proc. Soc. Exp. Biol., I958, 97, 889

REILMAN (A.S.) and SCHWARTZ (W.B.)

The effect of DOCA on electrolyte balance in normal man and its relation to sodium chloride intake
Yale J. Biol., Med. , 24, 520, I952

RENZI (A.A.), RENZI (M.), CHART (J.J.) and GAUNT (R.)

The effects of aldosterone and other steroids on water intoxication and renal function
Acta Endocr., I956, 2I, 47

ROBERTS (K.) and PITTS (R.F)

The influence of cortisone on renal function and electrolyte excretion in the adrenalectomized dog
Endocrinology, 50, 5I, I952

ROBINSON (F.J.), POWER (M.H.) and KEPLER (E.J.)

Two new procedures to assist in the recognition and exclusion of Addison's disease
Proc. Staff Meetings Mayo Clinic I6, 577, I94I

ROBSON (J.S.) and LAMBIE (A.T.)

Cortisone induced polyuria following hypophysectomy
Am. J. Med., I959, 24, 769

ROENNEIT (J.C.), SARTORIUS (O.W.) and PITTS (R.F.)

Excretion and reabsorption of sodium and water in the adrenalectomized dog
Am. J. Physiol., I59, I24, I949

ROMANI (J.D.)

L'insuffisance surrénale et ses formes cliniques. La position actuelle de ce problème. I. Introduction et étude clinique de l'insuffisance surrénale lésionnelle primitive
Gaz. Hôp., I959, I3I, I5

ROMANI (J.D.)

L'insuffisance surrénale et ses formes cliniques. La position actuelle de ce problème. 2. Les formes cliniques et étiologiques de l'insuffisance surrénale.
Gaz. Hôp., I959, I3I, 299

ROMANI (J.D.)

L'insuffisance surrénale et ses formes cliniques. 3. Le traitement de l'insuffisance surrénale.
Gaz. Hôp., I959, I30, 469

ROMANI (J.D.)

La fonction minérale du cortex surrénal (aldostérone et Désoxy-corticostérone) dans les syndromes d'asthénie neuromusculaire
Symposium "Attuali problemi e clinici dell'aldostérone "
I960 (Sienne, 26-27 Mars)

ROMANI (J.D.) et ALBEAUX-FERNET (M.)

Endocrinologie de la fatigue
Rev. Path. Gen., I960, 716, 383

ROMANI (J.D.)

La physiopathologie du métabolisme de l'eau et des électrolytes au cours de l'insuffisance surrénale. Données expérimentales et cliniques.
Biol. Med., Nov. - Dec. I96I, 59, n° 6 , 5I0 - 560

ROSENBAUM (J.D.), PAPPER (S.) and ASHLEY (M.J.)

Variations in renal excretion of sodium independent of change in adrenocortical hormone dosage in patients with Addison's disease
J. Clin. Endocrinol., I5, I459, I955

ROSENOW (G.)

Uber die Nierenfunktion bei der Addisonschen Krankheit
Med. Klinik, I925, 2I, 204

ROSS (E.J.), REDDY (W.J.), RIVERA (A.), and THORN (G.W.)

Effects of intravenous infusions of dl.aldosterone acetate on sodium and potassium excretion in man.
J. Clin. Endocr. and Metab., I959, I9, 289

SAGARDIA (J.A.)

L'équilibre hydro-salin et l'épreuve de Robinson-Power - Kepler dans la maladie d'Addison.
Prensa Med. Argent., 25 Nov. I949, 36, n° 47, 2465 - 2476

SARTORIUS (O.W.), CALHOON (D.) and PITTS (R.F.)

The capacity of the adrenalectomized rat to secrete hydrogen and ammonium ions.
Endocrinology 5I , 444, I952

SARTORIUS (O.W.), CALHOON (D.) and PITTS (R.F.)

Studies on the interrelationships of the adrenal cortex and renal ammonia excretion by the rat.
Endocrinology, 52, 256, I953

SAYERS (G.)

The adrenal cortex and homeostasis
Physiol. Revue, 30, 24I, I950

SELDIN (D.W.), WELT (L.G.) and CORT (J.)

The effect of pituitary and adrenal hormones on the metabolism and excretion of K.
J. Clin. Investig. 30, 673, I95I

SIMPSON (S.A.) and TAIT (J.F.)

Some recent advances in methods of isolation and the physiology and chemistry of electrocortin.
Recent Progress in Hormone Research, I0, I955

SKANSE (B.) and HOKFELT (B.)

Hypoaldosteronism with otherwise intact adrenocortical function, resulting in a characteristic clinical entity.
Acta Endocr. , I958, 28, 29

SLESSOR (A.)

Studies concerning the mechanism of water retention in Addison's disease and in hypopituitarism.
J. Clin. Endocr., I95I, II, 700

SMITH (H.W.)

The fate of sodium and water in the renal tubules
Bul. N.Y. Acad. Med., 35, 293, I959

SOFFER (L.J.), GUTMAN (A.), GELLER (J.) and GABRILOVE (J.L.)

The role of adrenal steroids on renal function and electrolyte metabolism.
Bull. N.Y. Acad. Med., 33, 665, I957

SOFFER (L.J.) and GABRILOVE (J.L.)

A simplified water-loading test for the diagnosis of Addison's disease.
Metabolism I, 504, I952

SOFFER (L.J.), GABRILOVE (J.L.) and JACOBS (M.D.)

Further studies on salt tolerance test in normal individuals and in patients with adrenocortical hyperfunction
J. Clin. Investig., 28, I09I, I949

SORKIN (S.Z.)

Addison's disease
Medicine, 28, 37I, I949

STANBURY (S.W.) and THOMPSON (A.E.)

Diurnal variation in electrolyte excretion
Clin. Sci., I0, 267, I95I

SWINGLE (W.W.), BRAINCH (L.J.) and PARKER (A.F.)

Effect of 2 methyl 9α fluorohydrocortisone on internal distribution of fluid and electrolytes of fasted adrenalectomized dogs.
Proc.Soc. Exp. Biol. and Med., 94, I56, I957

TAIT (J.F.), SIMPSON (S.A.) and GRUNDY (H.M.)

The effect of adrenal extract on mineral metabolism.
Lancet, I , I22, I952

TALBOTT (J.H.), PECORA (L.J.), MELVILLE (R.J.) and CONSOLAZIO (W.V.)

Renal function in patients with Addison's disease and in patients with adrenal insufficiency secondary to pituitary panhypofunction.
J. Clin. Investig., 2I, I07, I942

THOMSON (A.E.), BROWNELL (E.G.) and CUMING (G.R.)

La diurèse hydrique dans l'insuffisance corticosurrénalienne
Ann. Int. Med., Mai I960, 52, n° 5, 949 - 959

THORN (G.W.)

The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency
Springfielf, Ill. , I949, Charles C. Thomas

THORN (G.W.), FORSHAM (P.H.), BENNET (L.L.), ROCHE (M.), REISS (R.S.) SLESSOR (A.), FLINK (L.B.) and SOMERVILLE (W.)

Clinical and metabolic changes in Addison's disease following the administration of compound E acetat.
Trans. Assoc. Am. Physicians, 62, 233, I949

THORN (G.W.), RENOLD (A.E.), WILSON (D.L.), FRAWLEY (T.L.), JENKINS (D.), GARCIA, REYES (J.) and FORSHAM (P.H.)

Clinical studies on the activity of orally administered cortisone.
New England J. Med., 245, 549, I95I

VANDER (A.J.), MALVIN (R.L.), WILDE (W.S.), LAPIDES (J.), SULLIVAN (L.P.) and Mac MURRAY (V.C.)

Effect of adrenalectomy and aldosterone on proximal and distal tubular sodium reabsorption
Proc. Soc. Exp. Biol., I958, 99, 323

VANDER (A.J.), WILDE (W.Sfl) and MALVIN (R.L.)

Stop flow analysis of aldosterone influence on distal tubular sodium transport kinetics.
Federation Proc., I8, I62, I959

VANDER (A.J.), WILDE (W.Sfl) and MALVIN (R.L.)

Stop-flow analysis of aldosterone and steroidal antagonist SC 8I09 on renal tubular transport kinetics
Proc. Soc. Exp. Biol., I960, I03, 525

VENNING (E.H.), DYRENFURTH (I.), GIROUD (C.J.P.) and BECK (J.C.)

Clinical studies on the excretion of aldosterone
Montreal Physiol. Soc. Proc., I955, I7 Janvier

VENNING (E.H.), DYRENFURTH (I.) and BECK (J.C.)

Effect of corticotrophin and prednisone on the excretion of aldosterone in man
J. Clin. Endocr. and Metab., I6, I54I, I956

VITORIA (C.)

Metabolismo mineral y del agua en la enfermedad de Addison ; la prueba del agua (IV Communicacion)
Arch. de Med., cir. y especialid, 38, 718, I935

WESSON, AUSLOW

Clearance de l'eau libre et clearance osmolaire
American J. of Physiol., I70, 255, I952

WIRZ (H.)

The localization of antidiuretic action in the mammalian kidney, in " the Neurohypophysis "
Procedings of the Eighth Symposium of the Colston Research Society, Butterworth Scientific Publications
London I957 p. I57

WYNN (V.) and GARROD (O.)

Spontaneous and induced water intoxication in two cases of hypopituitarism.
Brit. Med. J., I , 505, I955

=:=:=:

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90